



SA TALLINNA LASTEHAIGLA

Tallinna Lastehaigla 30

EESTI ARST

Eesti Arst 2009; 88(Lisa4)

TALLINNA LASTEHAIGLA 30

Tallinna Lastehaigla 30 aastat M-A. Riikjärv	3
Eesti väga väikese sünnikaaluga enneaegsete laste tervisetulem 3 aasta vanuselt A. Ormisson, L. Toome, M-L. Mägi, I. Neupokojeva, T. Rjabova, M. Areda, K. Liivak, A. Antson, B. Kaasik	6
Väga enneaegsete vastsündinute ravitulem Eestis L. Toome, H. Varendi, P. Andresson, M-L. Ilmoja, E. Kallas, L. Maipuu, P. Saik, P. Kool, A. Ormisson	12
Ampitsilliini-gentamütsiini ja penitsilliini-gentamütsiini kombinatsioonide võrdlus vastsündinu varase sepsise ravis M-L. Ilmoja, T. Metsvaht, Ü. Parm, L. Maipuu, M. Merila, P. Mürsepp, K. Julge, E. Sepp, H. Pisarev, I. Lutsar	21
Allergiahaigustega seotud tegurid 5–8aastastel Tallinna lastel T. Annus, K. Rahu, M-A. Riikjärv	31
Luu- ja liigeseinfektsioonide tekitajad lastel M. Märtsen	39
Kawasaki haigus Eestis aastatel 2002–2007 M. Laan, S. Plado, M-L. Uudelepp, T. Jalas, E. Tamm	46
Ägedad mürgistused lastel Tallinna lastehaigla andmetel H. Nurm	53
Riskid õendustegevuses ja patsiendi ohutus L. Suurorg	57
Krooniline neeruhaigus lapseas Ü. Toots	64
Ferrari kontseptsiooni rakendamise kogemused seljaajuõõnega laste taastusravis K. Pedak	72
Sapiteede atreesia tõttu teostatud elusdoonori maksa transplantatsioon lapsel. Ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus K. Luts	77
Spinaalne sarkoidoos lapseas S. Tarraste, M. Laan, V. Sander, Ä. Tõnnov, T. Vanakesa	81
Raske pulmonaalhüpertensiooniga kulgenud pulmonaalse kapillaarse hemangiomatoosi haigusjuht S. Plado, T. Jalas, M. Laan	86

Tallinna Lastehaigla 30 toetajad



SIEMENS

SEMETRON



SIROWA



Tallinna Lastehaigla 30 aastat

Mall-Anne Riikjärv – Tallinna Lastehaigla

28. novembril 1979. aastal anti Tallinna Lastehaigla, tollal Tallinna Linna Kliinilise Lastehaigla pidulik avalööök. Algselt kavandatud kui üks osakond Mustamäele rajatavas haiglalinnakus, muutus lastehaigla pea kümme aastat kestnud ehitusprotsessis iseseisvaks üksuseks. Ligi 40 aastat kestnud nõukogude võim suutis lõpuks käiku anda esimese, spetsiaalselt lastehaiguste raviks ehitatud uue haiglahoone Eestis.

347-kohaliseks ja hulgi profiilseks kavandatud haigla komplekteeriti Tallinna haiglate erinevatest lasteosakondadest. Vastsündinute, varaealiste neuroloogia ja gastroenteroloogia osakonna tuumiku moodustas Tallinna II Lastehaigla, Vabariiklikust Haiglast tuli üle lastekirurgia ja traumatoloogia eriala. Nefroloogia ja füsioteraapia eriala tuumiku moodustasid arstid Tallinna I Lastehaiglast, mitme haigla baasil loodi nina-kõrva-kurguhaiguste osakond. Täiesti uudsetena loodi lasteneuroloogia ja lasteanestesioloogia-intensiivravi osakond ning vastuvõtuosakonnas vastuvõtutöajuurde voodiboksidega osakond.

Erinevate meditsiinikultuuride ja väärtushinnangute kokkusulutamise ühise eesmärgi täitmisel sai juhtmeeskonna esmaseks ülesandeks. Meeskonda juhtisid kogemustega Jadviga Kreek ja Antonina Purru, neid assisteerisid samuti kogemustega osakonnajuhatajad M. Mägi, L. Paavel, V. Rubinstein ja E. Umanskaja (juhatas haigla liidetud Mustamäe Lastepoliklii-

nikut). Ülejäänud osakondi asusid juhutama ilma eelneva juhikogemusega, kuid hea kliinilise pagasiga kolleegid K. Leito, A. Levin, V. Pajutee. Seni täiskasvanuid ravinud V. Sanderi ja T. Härma ülesandeks oli esimese lasteneuroloogia ja lastetraumatoloogia osakonna loomine ning M. Martinsonil, kes oli eriala omandanud Tõnismäe Haiglas voluntäärina töötades, tuli luua lasteanestesioloogia-intensiivravi osakond.

Hoone nõukogudeaegne ehituskvaliteet oli teada kõigile, ometi suutis paarast J. Kreek parandada ehitusvigu ja tolleaegsete vahenditega kujundada meeldiva ja lastesõbraliku keskkonna. Ravimeeskonnad tegid jõupingutusi, et kasina tehnilise varustusega või üldse tühjalt kohalt alustades saada tulemusi, mis rahuldaksid patsienti ning vastaksid ajastu ja riigi meditsiinistandardile. Loomingulisus, hoolimata tolle perioodi ideoloogilisest rõhuasetusest, oli lastehaigla meedikute märksõna. Nõukogude Liidu keskused ja vähene väliskirjandus olid need, kust õpiti. Pediaatria- ja kirurgiaerialade ning anestesioloogia-intensiivravi sümbioos oli üks edukuse allikaid. Esimese 15 aasta kestel jõuti kaitsta töö kõrvalt üks kandidaadi- (M. Martinson) ja üks doktoriväitekiri (A. Levin), lastekirurgia erialal lõpetas L. Einre ordinatuuri Riias.

Tunnustused ei jäänud tulemata ja Nõukogude Liidu ulatuses nimetati Tallinna Linna Kliiniline Lastehaigla eesrindlike kogemuste kooliks. Olles suurim lastehaigla Eestis, olles õppebaasiks nii arstidele kui

õdedele ja kandes Tartu Ülikooli meditsiinieetiliselt traditsioone, sai Tallinna Kliinilisest Lastehaiglast juba esimese kümnendi lõpuks keskne laste statsionaarse abi tervishoiuasutus Eestis.

Vahetult enne Eesti Vabariigi taasiseisvumist 1991. aastal asus haigla juhi kohale M. Martinson. Et peaarsti ametisse edutamine toimus kollektiivi initsiatiivil ja toetusel, oli loodud soodne kliima järgneva perioodi edukaks arenguks. Seda komplitseeris Eestis alanud murranguline periood. Muudatud riiklik tervishoiusüsteemis, avatus maailmale, laialdane abi välisilmast olid märksõnad, mis mõjutasid ja määrasid haigla tegevust. Esimest kümmet aastat haigla tegevuses vabas Eestis võib nimetada uuendusperioodiks: see oli uue kogemuse, uue teadmise, uue õppimise ja uue aparatuuri ning ravimite juurutamise aeg, mis tõi kaasa kvalitatiivsed muutused raviprotsessis tervikuna. Sidemed välisriikidega, eeskätt õppereisid Helsingi Ülikooli Lastekliinikusse, aga ka teistesse Euroopa riikidesse, osalemised rahvusvahelistel konverentsidel ja seminaridel olid olulised, kinnitades varasemaid kirjandusest omandatud teoreetilisi teadmisi, ning aitasid viia ellu oma silmaga nähtut.

Samas oli see ka julgete otsuste tegemise aeg: 1993. aastaks valmis haigla renoveerimise kava, mida sihipäraselt ellu viidi ja mis 2005. aastaks lõppes haigla täieliku uueningega. Märkimisväärne on, et täiesti uuendatud, tänapäevane, mugav, patsiendi ja personali vajadusi arvestav hoone valmis peamiselt omavahendite, laenu, Tallinna linna ja vabatahtlike abistajate toel. 2003. aastal Sotsiaalministeeriumi määrusega kinnitatud haiglavõrgu arengukavas nimetati lastehaigla regionaalhaiglaks ning määrati ka renoveerimiseks vajalikud kulu- tused, mis seni on kahjuks jäänudki vaid paberile.

Kogu raviprotsessi uuendamine ja seda järjest paranevates tingimustes tõi kaasa muutusi ravikorralduses ja -tulemustes.

Esmalt hakkas vähenema haigla voodikasutus, kuna uued võimalused kiirendasid oluliselt diagnoosimise ja ravi protsessi. Kui eelneva 8 aastaga (1985–1993) vähenes keskmine ravikestus 2,2 päeva, siis järgneva 8 aastaga (1993–2001) lühenes keskmine ravikestus kaks korda.

Uudsenä arendati ortopeedias koostöös Soome kolleegidega laste selgrookirurgiat, otorinolarüngoloogias võeti kasutusele trummiõhne šunteerimine, jätkuvalt täiustus seljaajusonga- ja vesipeahaigete kompleksne ravi ja jälgimine, uuele tase- mele jõudis laste endokrinoloogia tänu kliinilises ordinatuuris õpinud Ü. Einbergile, esimesi samme astuti lastehaiguste-puhuste geneetiliste defektide avastamiseks. Põhja- maade raviskeemide ja tehnoloogia kasutuselevõtt hematoloogia-onkoloogia erialal tingis selle eriala ületoomise Mustamäele 1992. aastal. Erakordne arenguperspektiiv ootas ees neonatoloogias: nii neonatoloogilises intensiivravis kui ka järelravis. Oli ju Eestis 1992. aastast muudetud elus- vastsündinu kriteeriume ning analoogselt läänemaailmaga alustati < 1000 g vastsün- dinute raviga. Väljakutse oli esitatud kogu perinatoloogilisele teenistusele, milles vast- sündinute puhul langes uuenduste raskus laste intensiivravi osakonnale. Pingutused kandsid vilja: 10 aastaga (1990–2000) langes varane neonataalne suremus Eestis ca 1,8 korda.

Paralleelselt tõsteti esile ema rolli vast- sündinu hoolduses (*human neonatal care initiative*), mida tutvustati ka paljudes maailma riikides (A. Levin). Järk-järgult laienes ka eriarstliku ambulatoorse konsul- tatiivse tegevuse maht. Arvestades patsiendi muutunud vajadusi, tuli olulist tähelepanu pöörata personali suhetele abivajajatega.

Uue struktuuri ja uued funktsioonid sai haigla perearstireformi ja Tallinna haiglate reformi käigus. Aastaks 2002 formeerus SA Tallinna Lastehaigla: Mustamäe lastehaiglagaga liideti Tallinna Nõmme Lastehaigla osakonnad ja Tallinna Kesklinna

Lastepolikliinik oma eriarstliku abi koosseisuga. Selleks ajaks oli ka perearstireform Tallinnas jõudnud lõpusirgele ja laste esmatasandi arstiabi oma jaoskonnaprinsiibiga lõpetas tegevuse 2003. aastal.

Tallinna Lastehaiglale algas uus periood: kujundada uued struktuurid, sulandada ühte erinevate kultuuridega üksused ja täiustada raviprotsessi kahes erineva põhi-funktsiooniga ja eraldiseisvas korpuses, arvestades ühiskonnas toimuvaid muutusi. Statsionaarse osakonnana lisandus ägeda respiratoorse patoloogia üksus, pediaatria osakonnaga liitusid krooniliste kopsuhaiguste, allergoloogia, immunoloogia ja kardioreumatoloogia eriala. Täiesti uudsetena loodi neil aastail 4kohaline üksus sõltuvushäiretega lastele Tallinna linna toetusel ning iseseisev geneetika- ja laste psühhiaatriateenistus. Võrdselt said haigla põhitegevuseks nii statsionaarne kui ka ambulatoorne konsultatiivne abi. Moodustati kvaliteediteenistus. Kogu protsess toimus jätkuva renoveerimise (lõpetati 2005. aasta sügisel) ning ravitegevuse arendamise käigus. Haigla sisekliimat ja personali suhteid mõjutasid periooditi tervishoiusüsteemi fluktuatsioonid, eeskätt tervishoiu rahastamise ja personali väärtustamisega seonduvad.

Jätkusid uuendused, personali koolitused, õppe korraldamine residentidele, meditsiinikoolide üliõpilastele, perearstidele ja teistele kolleegidele. Uuriti patsientide, personali rahulolu ning juhtimise kvaliteeti. Üle paljude aastate kaitsti 2005. aastal doktoriväitekiri allergiahaiguste epidemioloogias (T. Annus), 2006. aastal asus doktoriõppesse üks arst ja 2007. aastal 3 arsti ning psühholoog. 2006. aastast on toimunud intensiivne infotehnoloogiline areng ning 2009. aastal ühineti e-tervise infosüsteemiga.

Praegu on Tallinna Lastehaiglas 184 statsionaarset ja 21 päevastatsionaari voodit.

Ambulatoorset ja statsionaarset eriarstlikku abi osutatakse 27 erialal. Lastehaiglas on loodud tänapäeva tasemele ja meie võimustele vastav diagnostiline ja ravitehniline baas, meil on väga kvalifitseeritud ja kompetentne personal ning koostöös teiste ravi-asutuste kõrgetehnoloogilise diagnostilise baasiga saame osutada Euroopa tasemele vastavat abi.

Maaailma meditsiiniteaduse areng ja Eesti ühiskonnas toimunud muutused on lähendanud meie laste tervishoiuprobleemid läänemaailma omadega. Vastsündinute intensiivravi efektiivsus ja neonataalne kirurgiline abi on oluliselt paranendanud vast-sündinute elulemust, kuid sellega kaasnevad kroonilised terviseprobleemid ning multiprofilise jätkuravi vajadus; geneetiliste uuringute ja kõrgriski raviprotokollide kasutuselevõtuga hemato-onkoloogias on kasvanud nende laste elulemus ja pikaajalise jälgimise vajadus; erinevate tegurite koormus immuunsüsteemile on toonud kaasa krooniliste haiguste sagenemise, pikaajalise jälgimise ja kulutuste kasvu ravile; tähtsale kohale paljude haiguste põhjuste selgitamisel on tõusnud geneetiline abi; on avanenud võimalused elundite transplantatsiooniks; vältimatuks on muutunud psühhiaatriline ja psühholoogiline abi laste vaimse tervise häirete kasvutendentsi tõttu. Samas on perearstisüsteemiga kaasnenud muudatused haigla funktsioonides ning esmatasandi ja eriarstliku abi piirjooned on ähmastunud.

Meditsiinis on alati olnud üks eesmärk: abistada parima teadmise kohaselt. Praegused tulemused lastehaiglas toetuvad 30aastase perioodi kogemusele, kõigile neile, kes lastehaigla 30 aasta jooksul on end pühendanud lastele, kes omavahelises koostöös ja koostöös paljude partneritega on õppinud ning teostanud end laste heaks. Tänu kõigile!

Mall-Anne. Riikjarv@lastehaigla.ee

Eesti väga väikese sünnikaaluga enneaegsete laste tervisetulem 3 aasta vanuselt

Anne Ormisson^{1,3}, Liis Toome²,
Marja-Liis Mägi³, Ilona Neupokojeva²,
Tatjana Rjabova², Merle Areda³,
Kaur Liivak^{1,3}, Anne Antson³,
Birgit Kaasik² – ¹TÜ lastekliinik, ²Tallinna
Lastehaigla, ³TÜ Kliinikumi lastekliinik

Võtmesõnad: enneaegne laps, väga väike sünnikaal, gestatsiooninädal, tervisetulem

Väga väikese sünnikaaluga enneaegsete elulemus ja tervisetulem on arenenud riikides viimasel kümnendil tunduvalt paranenud. Eestis puudusid seni andmed väga enneaegsete laste tervise hilistulemi kohta. Uuritud 42-st alla 1500-grammise sünnikaaluga enneaegselt lapsest oli 3aastaselt terveid või kergete, ravi mittevajavate funktsionaalsete kõrvalkalletega 61,9%. 1/6-l enneaegsetest esines üks või mitu puuet. Enneaegsete laste kõik kolm kasvumõõtu (kehakaal, pikkus ja peaümbermõõt) olid 3aastaselt statistiliselt tõepäraselt väiksemad kui ajaliselt sündinud samavanustel lastel ($p < 0,0001$). 19%-l enneaegsetest oli suboptimaalne kehakaal.

WHO definitsiooni alusel peetakse enneaegseks vastsündinut, kelle üsasisese elu pikkus on 22–36 gestatsiooninädalat (GN). Väga väikese sünnikaaluga on need vastsündinud, kelle kaal sünnil on < 1500 g. Viimasel aastakümnel on rohkesti uuritud väga väikese sünnikaaluga enneaegsete elulemuse ja tervise paranemise kohta nii

Euroopa kui ka teistes riikides, kuid hilisemate arengu- ja tervisehäirete risk on siiski suur. Kuna mitmed enneaegsusega seotud üsasisese või neonataalse kahjustuse tagajärjed ei ilmne neonataalses eas, peetakse 2aastase (korrigeeritud) vanust lapse arengu ja tervise järelkontrolli alustamise parimaks ajaks, vanuse korrigeerimist obligatoorseks vähemalt 2. eluaasta lõpuni (1). Neonataalse hilistulemi võrdlemiseks on kaks peamist põhjust: 1) see on emade ja laste tervise üks näitaja; 2) olles perinataal- ja neonataalabi näitaja, annab võrdlus infot abi vajalikest muudatustest (2).

Töö eesmärgiks oli esimest korda Eestis selgitada välja väga väikese sünnikaaluga enneaegsete laste areng, tervis ja kasv 3 aasta vanuselt.

UURIMISALUSED JA METOODIKA

Järelkontrollile kutsuti kõik ühe aastaringi jooksul (1999–2000) sündinud väga väikese sünnikaaluga enneaegsed lapsed, kes olid saanud 3aastaseks (kalendaarne vanus). Kõik enneaegsed olid neonataalses eas viibinud ravil TÜ Kliinikumi lastekliinikus või Tallinna Lastehaiglas ning eelnevalt läbinud korduva järelkontrolli.

Lapse tervisliku seisundi ja arengu andmed kanti järelkontrolli protokollis, mis koosnes 17 küsimusest lapse füüsilise, kõne, käitumise, vaimse ja neurosensoorse arengu ning põetud ägedate või krooniliste haiguste kohta pärast esmast haiglaravi neonataalses eas. Arengut hinnati Griffithsi arenguskaala järgi. Haiguste esinemine

Tabel 1. Scheffzeki funktsionaalne klassifikatsioon

Kategooria	Funktsiooni kirjeldus
0	kõrvalekalded normist puuduvad, terve
1	kerge kõrvalekalle, puudub füsioteraapia ja psühhoteraapia vajadus (kerged mootorika, tajumise või käitumise kõrvalekalded, strabism ilma ambliopiata)
2	kõrvalekalded, mis vajavad ravi (kerged mootorikahäired, mis vajavad füsioteraapiat; aju minimaalse düsfunktsiooni gruppi kuuluvad häired, mille puhul on vajalik tegelusteraapia; kõnearengu häired, mille puhul on vajalik logopeediline ravi; epileptilised krambid, mis alluvad farmakoloogilisele ravile; käitumishäired, mille puhul on vajalik perekonna nõustamine; kerge nägemis- või kuulmishäire)
3	puuded (laste tserebraalparalüüs, mille puhul laps ei kõnni; raske nägemis- või kuulmishäire; epilepsia sagedaste krampidega; vaimne alaareng)
4	mitu rasket puuet (võimetus liikuda, raske vaimne alaareng, võimetus suhelda kõne abil, pimedus, kurtus)

registreeriti läbivaatuse ning lapsele pandud diagnooside alusel. Arengut ja tervislikku seisundit hinnati kokkuvõtvalt Scheffzeki (3) funktsionaalse klassifikatsiooni alusel, mis jaotab kõrvalekalded viide kategooriasse (vt tabel 1).

Laste sünnikaal, pikkus ja peaümberrõõmõõt sündides saadi sünnilugudest, hindamiseks kasutati Babsoni ja Brenda enneaegsete kasvukõveraid (4). 3aastaste laste kaalu, pikkust ja peaümberrõõmõõtu mõõdeti läbivaatusel kommertsmõõtmisvahenditega. Kasvu kolme mõõtu võrreldi kontrollrühmaga, kelle moodustasid 49 tervet, ajaliselt sündinud 3aastast last juhuvaliku alusel. Enneaegsete ja ajaliste laste kasvu hindamiseks 3aastasel kasutati Eesti laste kasvukõveraid. Kasvupeetuseks arvati nii sünnil kui ka 3aastasel kehakaalu ja pikkust vähem kui 3 protsentiili vanusele vastaval kasvukõveral.

Enneaegsete rühmas võrreldi erakordselt väikese sünnikaaluga (sünnikaal < 1000 g, n = 9) ja 1000–1500 g (n = 33) sünnikaaluga laste tervist ning arengut, kuid gruppide suhteliselt väikese arvu tõttu ei ole saadud andmed statistiliselt tõepärased. Selle tõttu esitatakse küll kaalugruppide võrdlus, kuid ei võrrelda teistes publikatsioonides esitatud andmetega.

Uurimistulemusi võrreldi Studenti t-testi ning Manni-Whitney U-testi alusel. Statistilise tõepärasuse kriteeriumiks peeti $p < 0,05$.

TULEMUSED

Vaadeldud perioodil sündinud < 1500 g sünnikaaluga enneaegsetest lastest oli 3aastaselt elus 53%. Järelkontrollil osales 42 last (24 tüdrukut ja 18 poissi), kes moodustasid 75% ühel aastal sündinud väga väikese sünnikaaluga enneaegsetest, kes olid 3aastaselt elus.

Uuritute gestatsioonivanus oli 25–35 nädalat, mediaanvanus 29 gestatsiooninädalat, keskmine sünnikaal $1207,7 \pm 214,6$ g, vähim sünnikaal 700 g. 5 vastsündinut (9,5%) olid üsasisesel kasvupeetusega. Võrdlusrühma kuulunud ajaliste laste keskmine sünnikaal oli $3615,1 \pm 449,6$ g ($2771,0-4660,0$ g), üsasisesel kasvupeetusega lapsi rühmas ei olnud.

Enneaegsete keskmine kaal 3aastaselt oli $12984,5 \pm 1549,5$ g, pikkus $93,5 \pm 1,5$ cm ja peaümberrõõmõõt $48,9 \pm 1,9$ cm (vt tabel 2). Kõik kolm füüsilise arengu mõõtu olid enneaegsetel statistiliselt tõepäraselt väiksemad kui ajaliselt sündinud samavanustel lastel ($p < 0,0001$). Enneaegsetest olid 3aastaselt alakaalulised 3 tüdrukut 24-st ja 5 poissi 17-st (kokku 19%), pikkuskasvu mahajäämus esines 6 lapsel (14,3%). Ajaliste laste hulgas alakaalulisi ei olnud. Üsasisesel kasvupeetusega 5 lapsest esines suboptimaalne, alla 3 protsentiili kaal ühel, alla 10 protsentiili kolmel lapsel, üks oli 3aastaselt saavutanud normkaalu.

Enneaegsetel sagedamini esinevad häired olid mootorika-, kõne-, nägemis- ja intellektihäired. Mootorikahäired olid enamikus

Tabel 2. Enneaegsete ja ajaliste laste kaal, pikkus ja peaümbermõõt 3aastaselt

	Enneaegsed M ± SD	Ajalised M ± SD	p	Kasvu mahajäämusega enneaegsete laste arv (%)
Kehakaal, g	12984,5 ± 1549,5	15722,9 ± 1405,9	< 0,0001	8 (19,0)
Pikkus, cm	93,5 ± 4,9	98,9 ± 4,1	< 0,0001	6 (14,3)
Peaümbermõõt, cm	48,9 ± 1,9	50,9 ± 1,5	< 0,0001	

kerget spastilised sündroomid, laste tserebraalparalüüs esines 6 (14,3%) lapsel, neist 2 ei olnud võimelised iseseisvalt käima. Rasked kõne arengu häired esinesid peaaegu 20%-l lastest, käitumis- ja intellektihäired 10%-l. Kõne-, käitumis- ja intellektihäired esinesid tihti koos. Enneaegsete silmakahjustuse (retinopaatia) raske vorm esines 6 lapsel (14,3%), kõik lapsed olid ravitud neonataalses eas, pimedust ei esinenud. Kroonilistest haigustest oli 9 (21,4%) lapsel bronhopulmonaalne düsplasia (BPD), 15 (35,7%) lapsel esinesid erinevad mõõdukad allergilised nähud, neist 3 lapsel astma. Kõige sagedamini esinesid intensiivravi protseduuride järgsed nahavõi pehmete kudede kahjustused (32/42, 76,2%), millest mõned vajavad edaspidi tõenäoliselt kirurgilist korrigeerimist.

Hinnates enneaegsete laste funktsionaalset seisundit Scheffzeki klassifikatsiooni alusel, selgus, et funktsionaalsete kõrvalekalleteta, terveid lapsi (kategooria 0) oli 18 (42,8%). Kergete, ravi mittevajavate kõrvalekalletega (kategooria 1) oli 19% lastest. Mõõdukad, ravi vajavad häired esinesid 9 lapsel (21,4%). Puuetega lapsi (kategooria 3 ja 4) oli 7 (16,7%), neist ühel 29. gestatsiooninädalal sündinud 1335 g sünnikaaluga lapsel esines mitu rasket puuet.

< 1000 g sünnikaaluga enneaegsete tervitulem oli halvem kui ≥ 1000 g sünnikaaluga

luga enneaegsetel lastel, rohkem esines nii mõõdukate kui ka raskete häiretega lapsi (vt tabel 3).

Kokkuvõttes võib öelda, et peaaegu 2/3 väga väikese sünnikaaluga enneaegsetest olid 3aastaselt kas terved või ravi mittevajavate kergete funktsionaalsete kõrvalekalletega. 1/6 lapsi oli puuetega, mis vajavad regulaarset ravi ning põhjustavad kehva elukvaliteedi.

ARUTELU

Selle uurimuse peamiseks põhjuseks olid Eestis puudunud andmed väga väikese sünnikaaluga enneaegsete tervise ja arengu kohta, mis ei võimaldanud hinnata meie enneaegsete laste tervist ning peri- ja neonataalabi kvaliteeti võrdluses teiste maadega. Eestis võeti WHO enneaegse lapse kriteerium (alates 22. gestatsiooninädalast ja sünnikaalust 500 g) kasutusele 1992. aastal, enne seda puudusid meil nii võimalused kui ka oskused eriti väikese kaaluga enneaegsete peri- ja neonataalabiks. Selle tõttu võis eeldada, et väga väikese sünnikaaluga enneaegsete tervise hilistulem ei pruugi olla samal tasemel Euroopa arenenud maadega, kus eriti väikese kaaluga enneaegsete raviga on tegeldud juba pikemat aega. Uuringutulemuste võrdlus avaldatud publikatsioonidega on suhteliselt raske, sest osa autoreid on kasutanud võrdlust sünnikaalu, osa

Tabel 3. Laste funktsionaalne seisund Scheffzeki klassifikatsiooni järgi

Sünnikaal, g	Kategooria 0–1, n (%)	Kategooria 2, n (%)	Kategooria 3–4, n (%)
Kõik uuritud	26 (61,9)	9 (21,4)	7 (16,7)
< 1000 g	2 (22,2)	4 (44,4)	3 (33,3)
≥ 1000 g	24 (72,7)	5 (15,2)	4 (12,1)

gestatsiooninädala alusel, samuti on arengu hindamiseks kasutatud erinevaid arenguteste. Seetõttu ongi praegu kerkinud esile soovitus kasutada standarditud hindamis-meetodeid (2, 5).

Scheffzeki funktsionaalse skaala alusel on hinnatud erakordselt väikese sünnikaaluga (< 1000 g) enneaegsete tervist 3aastaselt Finnströmi grupp Rootsis (6). Uuritud < 27. GNi sündinud enneaegsetest olid Scheffzeki järgi terved või kergete häiretega (kategooria 0–1) 86%, meie uuringurühmas 61,9%, 7%-l (meil 16,7%-l) esines puudeid. Finnströmi uuritavad olid väiksema sünnikaaluga kui meie uuritavad, seega oli meie enneaegsete laste tervisetulem tunduvalt kehvem kui Rootsi enneaegsetel 3 aasta vanuselt. Puudeid on eri autorid täheldanud 3–18% väga väikese sünnikaaluga 2–4aastastel lastel (6–9). Ilma funktsionaalsete häireteta on erinevate uurimuste järgi 61–85% enneaegsetest lastest (9–12). Väga väikese sünnikaaluga enneaegsete elulemuse paranemisega on täheldatud mitmete haiguste, eriti bronhopulmonaalse düsplasia ja astma esinemissageduse suurenemist. BPD on krooniline kopsuhaigus, mis esineb peamiselt enneaegsetel vastsündinutel. Meie uuritutel esines BPDd 21,4%-l, mis on sarnane teiste uurijate tulemustega (13). Astma esinemissagedus ei olnud uuritud enneaegsetel oluliselt suurem kui Eesti väikelaste üldpopulatsioonis.

Üheks tõsisemaks probleemiks väga väikese sünnikaaluga enneaegsetel, eriti üsasise kasvupeetusega lastel, on kasvumahajäämus. Üldiselt on aktsepteeritud, et järelkasv ajalistele lastele peaks toimuma esimese kahe, hiljemalt kolme eluaasta jooksul. Meie uuritutel olid kõigi kolme kasvumõõdu (kaal, pikkus, peaümberrõõd) keskmised enneaegsetel 3aastaselt väiksemad kui ajalistel lastel, seejuures oli alakaal alla 3 protsentiili vastava vanuse kaalukõveral

19%-l lastest. Kehakaalu alla 3 protsentiili või alla 2 SD väga väikese sünnikaaluga 2–3aastastel enneaegsetel on leitud 16–26%-l, seejuures on kasvuiive tunduvalt aeglasem < 1000 g sünnikaaluga ning üsasise kasvupeetusega enneaegsetel (14–16, 18). Üsasise kasvupeetusega lastel on täheldatud suboptimaalset kasvu 5.–10. eluaastani (12, 19). Meie 5-st üsasise kasvupeetusega uurimisalusel oli 3aastaselt suboptimaalse kasvuga 4 last.

Mitmed uurijad on näidanud, et funktsionaalsed häired, eriti verbaalne ja motoorne funktsioon ning kasv paranevad vanuse suurenedes, selle tõttu on vajalik väikese sünnikaaluga enneaegsete regulaarne perspektiivne järelkontroll (10, 19, 20).

KOKKUVÕTE

Võrreldes teiste Euroopa riikidega oli Eestis saajandivahetusel sündinud väga väikese sünnikaaluga enneaegsete tervisetulem 3aastaselt kehvem. Rohkem esines puudega lapsi. Enneaegsed ei olnud 3aastaselt saavutanud järelkasvu ajalistele eakaaslastele, 1/5 lapsi oli alakaaluga. Samas terveid, ilma funktsionaalsete häireteta lapsi oli peaaegu 2/3 uuritustest, mis on üsna lähedane teistes uurimustes esitatud tulemustele. Käesolev esimene Eesti väga väikese sünnikaaluga enneaegsete laste tervisetulemi kokkuvõtte ajendas meid välja töötama väga enneaegsena sündinud laste järelkontrolli juhendit (21), et optimeerida kõikide laste järelravi, ning samuti jätkama 3 ja 8 aastat meie uuritavatest hiljem sündinud enneaegsete järelkontrolli laste 2 ja 5 aasta vanuses, hõlmates kõiki Eestis sündinud enneaegseid.

TÄNUAVALDUS

Uurimust toetas WHO Ihsan Dogramaci Family Health Foundation.

anne.ormisson@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Lyon A. How should we report neonatal outcomes? *Sem Fetal Neonatal Med* 2007;12:332–6.
2. Draper ES, Field DJ. Epidemiology of prematurity – how valid are comparisons of neonatal outcomes? *Sem Fetal Neonatal Med* 2007;12:337–43.
3. Scheffzek A, Stahl M, Toenges VV. Die prognose der sehr kleinen Frühgeburt. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989;137:42–8.
4. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatrics* 2003;3:13.
5. de Kleine MJ, den Ouden AL, Kollee LA, et al. Development and evaluation of a follow up assessment of preterm infants at 5 years of age. *Arch Dis Child* 2003;88:870–5.
6. Finnström O, Otterblad Olausson P, Sedin G, et al. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from Swedish national prospective study. *Acta Paediatr* 1998;87:1055–60.
7. Favre A, Joly N, Blond MH, et al. Outcome at 2 years of very premature infants cared at the hospital of Cayenne in 1998. *Arch Pediatr* 2003;10:596–603.
8. Rijken M, Stoelhorst GM, Martens SE, et al. Mortality and neurologic, mental and psychomotor development at 2 years in infants born less than 27 weeks' gestation: the Leiden follow-up project on prematurity. *Pediatrics* 2003;112:351–8.
9. Bylund B, Cervin T, Finnström O, et al. Morbidity and neurological function of very low birthweight infants from the newborn period to 4 years of age. A prospective study from the south-east region of Sweden. *Acta Paediatr* 1998;87:758–63.
10. Bosch C, Kowalewski S. Follow-up pre-term newborns with birth weight of less than 1550 grams now aged between 1-7 years. *Monatsschr Kinderheilkd* 1981;129:274–8.
11. Bucher HU, Oshner Y, Fauchere JC, Swiss Neonatal Network. Two years outcome of very pre-term and very low birthweight infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2003;133:93–9.
12. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996–1997. *Pediatrics* 2005;116:1391–1400.
13. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project On Prematurity 1996–1997. *Pediatrics* 2005;115:396–405.
14. Rizzardini M, Ferreiro M, Felis L, et al. Postnatal growth of very low birth weight newborn (LBW infant). Anthropometry after a period of 3 years. *Rev Chil Pediatr* 1991;62:285–9.
15. Romagnoli C, Luciano R, Rizzo C, et al. The growth of the low-birth-weight neonate: assessment at 3 years. *Minerva Pediatr* 1993;45:75–81.
16. de Carlos Castresana Y, Castro Laiz C, Centeno Monterrubino C, et al. Postnatal growth up to 2 years of corrected age in a cohort of very low birth weight infants. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:312–9.
17. Rijken M, Wit JM, Le Cessie S, et al. The effect of perinatal risk factors on growth in very preterm infants at 2 years of age: the Leiden Follow-Up Project on Prematurity. *Early Hum Dev* 2007;83:527–34.
18. Stoelhorst GM, Martens SE, Rijken M, et al. Behaviour at 2 years of age in very preterm infants (gestational age <32 weeks). *Acta Paediatr* 2003;92:595–601.
19. Knops NB, Sneeuw KC, Brand R, et al. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. *BMC Pediatr* 2005;5:26.
20. Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. Change in cognitive function over time in very-low-birth-weight infants. *JAMA* 2003;289:705–11.
21. Ravijuhend. Riskivastusündinute jälgimise juhend lapse esimesel ja teisel eluaastal. *Eesti Arst* 2008;87:389–403.

SUMMARY

The outcome of very low birth weight infants at the age of three years in Estonia

Many studies have shown improvement in the long-term outcome of very low birth weight (VLBW) infants. There have been no outcome data for VLBW children in Estonia.

THE AIM OF the study was to assess the outcome of very low birth weight premature infants at the age of three years and to compare their growth parameters with the growth data of children born term.

STUDY SUBJECTS AND METHODS. Altogether 42 VLBW children who made up 75% of all VLBW newborns born during one year

(1999–2000) and who had survived up to the age of three years were studied. Development and functional state were measured by Griffiths' developmental scale and by Scheffzek's functional classification scale. Growth parameters were compared with the data of 49 children born at term, using growth curves developed for Estonia.

RESULTS. The weight, height and head circumference of the premature children at the age of three years (12984.5 ± 1549.5 g; 93.5 ± 4.9 cm; 48.9 ± 1.9 cm, respectively) were lower compared to the control group (15722.9 ± 1405.9 g; 98.9 ± 4.1 cm;

50.9±1.5cm, respectively)($p<.0001$). Of the premature children 19% had suboptimal weight and 14.3% had suboptimal height. Almost 2/3 (61.9%) of the premature children were healthy or had mild functional disorders at three years of age. One sixth of the children were disabled, having one or more disability.

CONCLUSIONS. Developmental and health outcome of the VLBW premature infants in Estonia was worse compared to the follow-up data from developed countries. This first study encouraged us to work out follow-up guidelines for very premature children to optimize care and to improve the outcome, as well as to continue nationwide follow-up studies.

Väga enneaegsete vastsündinute ravitulem Eestis

Liis Toome^{1,2}, Heili Varendi^{2,3},
Pille Andresson⁴, Mari-Liis Ilmoja¹,
Eha Kallas^{2,3}, Lea Maipuu⁵,
Pille Saik⁶, Pille Kool², Anne Ormisson^{2,3} –

¹Tallinna Lastehaigla, ²TÜ lastekliinik,
³TÜ Kliinikumi lastekliinik,
⁴Ida-Tallinna Keskhaigla, ⁵TÜ Kliinikumi
anestesioloogia ja intensiivravi kliinik,
⁶Lääne-Tallinna Keskhaigla

Võtmesõnad: enneaegne vastsündinu,
neonataalne haigestumine, ravikvaliteet,
perinataalabi korraldus

Artiklis on esitatud ülevaade väga enneaegsete vastsündinute ravitrendidest maailmas ja Eesti Perinatoloogia Seltsi algatusel korraldatud uuringust, millest selgusid selle patsiendirühma ravitulemused Eestis. Aastatel 2007–2008 hinnati internetipõhise “Vastsündinute tervise andmekogu” baasil < 32 gestatsiooninädala (GN) sündinud väga enneaegsete laste suremust, haigestumist ja ravi Eestis. Tegemist oli rahvastikupõhise edasivaatava uuringuga, mis hõlmas 360 sel perioodil elusalt sündinud < 32 GN enneaegset vastsündinut. Lapsi jälgiti esmase haiglaravi lõpuni. 90% lastest sündis III etapi sünnitusmajas. 353 last suunati intensiivravile, neist suri 48 (14%). 51% lastest põdesid neonataalset haigust, mis võib mõjutada hilisemat arengut. Keskuste ravitaktika analüüsil selgusid erinevused laste hingamishäirete varases ravis. Uuring näitas, et väga

enneaegseid vastsündinuid ravitakse Eestis aktiivselt. Laste elulemus on kõrge ja varane haigestumine suur.

Neonatoloogia, sh väga enneaegsete vastsündinute intensiivravi ajalugu on lühike. Kuigi juba 20. sajandi alguses määratles perinatoloogia rajaja Arvo Ylppö enneaegsuse piiriks sünnikaalu < 2500 g (1), oli veel 50 aastat tagasi enneaegsete laste elulemus väike ja edasine areng halb kogu maailmas. 1963. a esitatud Colorado haigla andmetel elasid < 1500 g sünnikaaluga 63 lapsest esimese eluaasta lõpuni pooled, sealjuures ilmnis kõikidel < 1000 g sünnikaaluga ellujäänud lastel hilisem puue või arenguhäire (2). Vastsündinu füsioloogia tundmaõppimine ja intensiivravi algus 1960. aastatel suurendas enneaegsete elulemust (3), kuid tõi kaasa laste kroonilised terviseprobleemid. 1967. a kirjeldas Northway esimest korda hüperoksiast ja kopsude kunstliku ventilatsiooniga (KKV) kaasnevast barotraumast tulenevat enneaegse lapse kroonilist kopsuhaigust – bronhopulmonaalset düsplasiat (4). Vastsündinute ravi arenguga kujunes pediaatria uus alaeriala neonatoloogia. 1975. aastal sertifitseeriti USAs esimest korda neonatoloogid kui neonataal-perinataalmeditsiini spetsialistid (5).

Nüüdisaegne neonatoloogia sai alguse 1980. aastatel, kui võeti suund tõendus põhisele ravile. Kliiniliste mitmekeskuseliste uuringute teerajajaks neonatoloogias on 1980. aastate lõpul USAs loodud ülikoolihaiglate teaduskonsortsium *National Insti-*

tute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network. Teadusuuringute kõrval rajati tõendus põhise teabe kogumiseks ja intensiivravi kvaliteedi parandamiseks neonataalsed võrgustikud (nt Vermont-Oxford Network), kus infot saadakse keskuste ravitulemuste võrdlusel (6, 7). 1980.–1990. aastate uuringud andsid enneaegsete tänase intensiivravi nurgakivid, nt antenataalne glükokortikoidravi ja postnataalne surfaktantravi hingamishäirete profülaktikas ja ravis, ning kätehügieen, KKV aja lühendamine ja varane rinnapiimaga toitmine nosokomiaalse sepsise ennetamiseks (8,9).

Perinataalabi korraldamisel on oluline regionaliseerimine (10). Väga enneaegsete sünnituste koondamine (*transport in utero*) III etapi ravivõimalustega ja piisava enneaegsete vastsündinute arvuga keskustesse vähendab laste suremust (11), kusjuures mõjutavateks teguriteks peetakse nii III etapi keskuste kogemust kui ka vastsündinu transpordi potentsiaalset negatiivset toimet (12). Ebaküpse vastsündinu transport suurendab nii suremuse kui ka intraventrikulaarse hemorraagia, respiratoorse distress-sündroomi, avatud arteriaalse juha ja nosokomiaalse sepsise riski (13).

21. SAJAND – VÄGA ENNEAEGSETE VASTSÜNDINUTE MUUTUV RAVI

Sajandivahetuseks suurenes erakordselt (< 28 GN) enneaegsete ja eluvõimelisuse piiril (< 26 GN) sündinud enneaegsete elulemus (14, 15), kuid kontrastina näitas hulk uuringuid muutumatuna püsivat laste suurt haigestumist (16).

21. sajandil on laste hilisema arengu parandamiseks võetud suund enneaegse ebaküpse aju arengut kaitsvale ja soodustavale ravile. Näidustatud on vere madalam hapnikuküllastatus ning hüperventilatsiooni ohtude eest aju ja kopsu kaitsev n-ö lubatud hüperkapnia. Enneaegse toitmisel arvestatakse loote vajadusi, lähtudes gestatsioonivanusest. Kiire kasvu tagami-

seks antakse toitmisel lapsele rohkelt valku (3,5–4 g/kg/ööpäev). Tõestatud on KKVga kaasnev risk lapse arengule, mistõttu selle kestust püütakse lühendada või võimaluse korral hoopis asendada varase mitteinvasiivse pideva positiivse rõhuga ventilatsiooniga (CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*) (6, 17, 18).

NIDCAP (*Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program*) meetodi kasutusele võtmine enneaegsete hoolduses ja uuringud selle mõjust tõestasid kärarikka, tehnilise ja impersonaalse keskkonna negatiivset efekti lapse edasisele arengule. Uuringutes on rõhutatud vajadust muuta vastsündinute intensiivravi osakondade suurust ja keskkonda (19). Väga enneaegsete vastsündinute nüüdisaegse intensiivravi võtmesõnadeks on nn pehme ravi (*minimal handling*) ja perekeskus – nii püütakse minimeerida invasiivsete ravi võtete ja protseduuride vajadust ning tagada lapse ja pere psühhosotsiaalsed vajadused vanemate osalusega haiglaravis (20, 21). Tänapäeva vastsündinute intensiivravi kuldseks standardiks on ühe pere tuba (6).

Vaatamata märkimisväärsetele saavutustele enneaegsete vastsündinute intensiivrais ootavad vastust mitmed lahendamata küsimused: intensiiv- või palliatiivse ravi pakkumise eetilised küsimused eluvõimelisuse piiril sündinule, väga enneaegsete laste suured ravikulud, intensiivravi läbinud laste hilisem elukvaliteet, perede psühhosotsiaalne toimetulek ja lapse edasise elu jooksul kumuleeruvad ühiskonna kulu- tused (22, 23).

VÄGA ENNEAEGNE VASTSÜNDINU EESTIS

1992. a võeti Eestis kasutusele WHO enneaegsuse kriteerium (22–36 GN) ning alustati < 1000 g sünnikaaluga ja < 28 GN vastsündinute sünni registreerimist ja ravi. Kiire tehnilise arengu, teadmiste ja kogemuste täiustumise tulemusel suurenes < 1000 g sünnikaaluga enneaegsete varane neonataalne elulemus aastatel 1992–2007 6%–lt 63%–ni (24).

Praegu toimib Eestis < 34 GN enneaegsete sünnituste tsentraliseerimine III etapi sünnitusmajadesse. Kasutusel on tänapäevased tõendus põhised ravivõtted: antenataalne glükokortikoidravi, postnataalne surfaktantravi, varane CPAP-ravi, KKV, vajaduse korral kõrgsageduslik ventilatsioon, varane enteraalne ja parenteraalne toitmine. Lapse hooldusprotsessis kasutatakse NIDCAP-meetodi põhivõtteid ja kaasatakse lapsevanemaid. Toimib infektsioonikontroll ja antibakteriaalse ravi seire.

Eestis puuduvad perinataalsed keskused, mistõttu III astme intensiivravile ja/või pikemale haiglaravile kuuluvad vastsündinud tuleb transportida III etapi sünnitusmajadest lastehaiglate intensiivravi ja vastsündinute osakonda. Haige vastsündinuga võib seega lühikese aja jooksul tegeleda kolm meeskonda.

EESTI PERINATOLOOGIA SELTSI (EPS) JUHTPROJEKT „VASTSÜNDINU TERVISE ANDMEKOGU“

Neonataalabi ravikvaliteedi ja korralduse hindamisel peetakse ülioluliseks rahvastikupõhist perinataal- ja neonataalabi näitajate seiret. Eestis puudusid rahvastikupõhised andmed väga enneaegsete vastsündinute ravitulemi kohta, mistõttu EPS algatas 2006. aastal juhtprojekti „Vastsündinu tervise andmekogu“ raames riskivastsündinu, sh väga enneaegse vastsündinu ravitulemi hindamise.

UURIMISALUSED JA -MEETODID

Uuritavateks olid kõik 2007–2008 Eestis elusalt < 32 GN sündinud enneaegsed lapsed. Andmed saadi „Vastsündinute tervise andmekogust“, kuhu EPS töörühma väljatöötatud küsimustiku alusel sisestasid nelja III etapi haigla raviarstid edasivaatavalt iga lapse ravijuhu andmed. Küsimustik koosnes 58 tunnusest sünni, raseduse ja sünnituse kulu, lapse postnataalse transpordi, haiguste, ravitoimingute ja ravi tulemi kohta. Kogutavate tunnuste definit-

sioonid olid eelnevalt määratletud. Andmed sündide ja surnult sündinud väga enneaegsete vastsündinute arvu kohta saadi andmeväringu teel Eesti meditsiinilisest sünniregistrist.

Uuringu kiitis heaks Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee. Andmekogu töötas internetipõhiselt, töös järgiti isikuandmete kaitse nõudeid ja andmekogu oli registreeritud Andmekaitse Inspeksioonis.

Statistiline analüüs tehti andmepaketiga SAS 9.1. Pidevaid normaaljaotusega tunnuseid võrreldi Studenti t-testiga. Kui normaaljaotuse eeldus polnud täidetud, kasutati rühmade keskmiste võrdlemiseks Manni-Whitney U-testi. Normaaljaotust kontrolliti Kolmogorovi-Smirnovi kriteeriumi abil. Tunnustevahelisi seoseid hinnati χ^2 -testi või Fisheri testi abil. Haiguste riskitegurite analüüsil kasutati mitmest regressioonanalüüsi. Statistilise tõepärasuse kriteeriumiks võeti $p < 0,05$.

TULEMUSED

Ajavahemikul 2007–2008 sündis Eestis 406 väga enneaegset vastsündinut, moodustades 1,3% kõigist sündidest (31 973). Elusalt sündis 360 (89%) väga enneaegset vastsündinut, neist 324 (90%) III etapi sünnitusmajas ja 36 (10%) maakonnahaiglas või plaanimatult väljaspool haiglat.

Elusalt sündinud 360 lapsest suunati intensiivravile 353 (98%) (vt tabel 1). 7 lapsele rakendati palliatiivset ravi nende äärmise ebaküpsuse (22–24 GN) või halva prognoosiga raske haiguse tõttu, kõik nad surid esimesel elupäeval.

Intensiivravile suunatud 353 lapsest suri 48 (14%), kusjuures neist 30 (63%) last suri varases neonataalses perioodis, 12 hilises neonataalses perioodis ja 6 last imikueas. Peamised surmapõhjused olid intraventrikulaarne hemorraagia, infektsioon ja respiratoorne distress-sündroom.

Intensiivravile suunatud laste perinataalsed andmed, haigestumine, ravitoimingud ja suremus rahvastikupõhiselt ning Põhja-

Tabel 1. < 32 GN vastsündinute üldarv, elusalt sündinud ja intensiivravile suunatute arv ning elulemus Eestis 2007–2008

	Kõik enneaegsed < 32 GN	Gestatsioonivanuse alarühmad				
		22–23 GN	24–25 GN	26–27 GN	28–29 GN	30–31 GN
Elusalt ja surnult sündinud laste arv	406	20	67	81	86	152
Elusalt sündinud laste arv	360	17	55	68	79	141
% sündidest	89	85	82	84	92	93
Intensiivravile suunatud laste arv	353	15	54	65	78	141
% elussündidest	98	88	98	96	99	100
Elulemus haiglaravi lõpul, laste arv	305	7	30	58	75	135
% intensiivravile suunatud lastest	86	47	56	89	96	96

Eesti ja Lõuna-Eesti keskustes on esitatud tabelis 2. Statistiliselt oluline erinevus haigestumises avaldus bronhopulmonaalse düsplasia (BPD) ja nekrotiseeriva enterokoliidi (NEK) esinemises Põhja-Eestis ja Lõuna-Eestis, vastavalt 18% ja 35% ($p < 0,001$) ning 15% ja 7% ($p = 0,049$).

Ravitaktikas ilmnedid olulised erinevused KKV ja antibakteriaalse ravi, sh vankomütisiinravi rakendamise ulatuses ja laste enteraalsetel toimetel. Täisenteraalne toitmine saavutati Põhja-Eestis ravitud lastel oluliselt hiljem kui Lõuna-Eesti lastel (vastavalt 13. ja 8. elupäeval, $p < 0,001$). Ainult rinna-

Tabel 2. < 32 GN intensiivravile suunatud vastsündinute perinataalsed andmed, haigestumine, ravitoimingud ja suremus esmasel haiglaravil Eestis ning Põhja-Eesti ja Lõuna-Eesti keskustes

	Eesti	Põhja-Eesti	Lõuna-Eesti	p	OR (95% CI)
Laste arv	353	232	121		
Sünnikaal, keskmine ± SD	1223 ± 421	1250 ± 418	1172 ± 424	0,093	
Gestatsioonivanus, keskmine ± SD	28,1 ± 2,5	28,1 ± 2,5	28,0 ± 2,5	0,568	
Gestatsioonivanus < 26 GN	20	19	21	0,507	1,2 (0,7–2,1)
Mitmikud	28	24	36	0,012	1,8 (1,1–3,0)
Üsasine kasvupeetus	8	6	12	0,045	2,2 (1,0–4,9)
Antenataalne glükokortikoidravi	82	84	78	0,141	1,5 (0,9–2,6)
Keisrilõige	55	55	55	0,972	1,0 (0,6–1,6)
Surfaktantravi	58	53	66	0,022	1,7 (1,1–2,7)
RDS	92	92	90	0,495	1,3 (0,6–2,8)
BPD 36 GN, % elulejatest	24	18	35	<0,001	2,5 (1,4–4,2)
IVH III–IV aste	12	13	10	0,407	1,3 (0,7–2,7)
Positiivse verekülvi sepsis	28	29	26	0,464	1,2 (0,7–2,0)
NEK II–III aste	12	15	7	0,049	2,1 (1,0–4,6)
ROP ≥ III aste laserravi vajadusega, % elulejatest	12	13	10	0,572	1,2 (0,6–2,6)
Avatud arteriaalse juha medikamentoosne sulgemine	28	34	15	<0,001	3,0 (1,7–5,3)
Avatud arteriaalse juha kirurgiline sulgemine	15	16	13	0,434	1,3 (0,7–2,4)
KKV vajadus	63	59	70	0,047	1,6 (1,0–2,6)
Antibakteriaalne ravi	94	91	98	0,01	5,6 (1,3–24,4)
Vankomütisiinravi	20	15	31	<0,001	2,7 (1,6–4,5)
Täisenteraalsete toimetise saavutamine (päevades) elulejatel, mediaan (25% ja 75% kvartiil)	11 (8; 17)	13 (10; 20)	8 (6; 12)	<0,001	
Kojuminekul vaid rinnapiimaga (± rinnapiimariikastajaga) toitmine	43	52	27	<0,001	3,0 (1,8–5,0)
Suremus	14	16	10	0,145	1,7 (0,8–3,3)

Esitatud % lastest, kui ei ole märgitud teisiti. p – erinevus Põhja- ja Lõuna-Eesti vahel.

piima toidul (koos või ilma rinnapiimarikas-tajata) oli kojuminekul enam lapsi Põhja-Eestis (vastavalt 52% ja 27%, $p < 0,001$). Samas nende laste osakaal, kes kojuminekul said osaliselt rinnapiima, oli sama.

Ravile suunatud 353 lapsest 173 (49%) ei haigestunud lapse edasisele arengule riski omavasse kuude haigusesse: BPD, III-IV astme intraventrikulaarne hemorraagia (IVH), III-IV astme periventrikulaarne leukomalaatsia (PVL), \geq III astme enneaegsete retinopaatia (ROP), II-III astme NEK, positiivse verekülviiga sepsis. Haigestumine ja suremus vähenesid laste gestatsioonivanuse suurenedes (vt jn 1).

324 last (90%) sündis III etapi sünnitusmajas: sünnitusmajas A 140 (39%), B 78 (22%) ja C 106 (29%) last, kellest

suunati intensiivravile vastavalt 140 (100%), 76 (97%) ja 103 (97%) vastsündinut. Varase ravitaktika analüüsimisel selgusid mõningad erinevused (vt tabel 3). Sünnitusmajas A kasutati sünnijärgsete hingamishäirete raviks varast CPAP-ravi enam kui keskuses B ja C ning väiksem oli 1. elutunnil intubeeritud laste arv võrreldes keskusega B. Keskusest A suunati lapsed edasisele ravile lastehaiglasse keskmiselt 115 elutunni vanuses, neist 41% lastehaigla intensiivraviosakonda ja 59% vastsündinute osakonda. Keskusest B ja C suunati lapsed edasi keskmiselt 4 elutunni vanuses ja peamiselt lastehaiglate intensiivraviosakondadesse (vastavalt 95% ja 87%). Sünnitusmajas A sündinud lastel oli surfaktantravi ja KKV vajadus kogu haiglaravi

Tabel 3. < 32 GN intensiivravile suunatud vastsündinute varane ravitaktika, haigestumine ja suremus esmasel haiglaravil lapse sünnikoha järgi III etapi naistekliinikus

	III etapi naistekliinik			p	OR(95% CI)
	A	B	C		
Ravile suunatud laste arv	140	76	103		
Sünnikaal, keskmine \pm SD	1243 \pm 447	1251 \pm 390	1193 \pm 429	0,59	0,988
Gestatsioonivanus, keskmine \pm SD	28,1 \pm 2,6	28,1 \pm 2,4	28,2 \pm 2,5		
Gestatsioonivanus < 26 GN	20	18	20		
Varane CPAP-ravi sünnitusmajas	61	4	6		
Intubatsioon 1. elutunnil	32	68	41		
Surfaktantravi	41	79	63		
KKV vajadus	48	79	67		
Õhulekkesündroom	14	8	2		
Üks või enam prognostiliselt olulist neonataalset haigust ⁴	44	59	51		
Suremus	14	18	9		

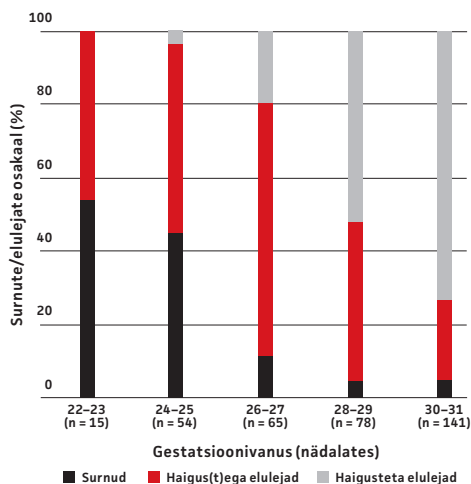
Esitatud % lastest, kui ei ole märgitud teisiti.

¹statistiline erinevus keskuse A ja B vahel.

²statistiline erinevus keskuse A ja C vahel.

³statistiline erinevus keskuse B ja C vahel.

⁴BPD 36 GN, IVH III-IV, PVL III-IV, NEK II-III, ROP \geq III ja laserravi, positiivse verekülviiga sepsis.



Joonis 1. Surnud laste, haigus(t)ega* ja haigusteta elulejate osakaal esmasel haiglaravi intensiivravi suunatud <math>< 32</math> GN vastsündinutest.

*Üks või enam järgnevat haigust – BPD 36 GN, IVH III-IV, PVL III-IV, NEK II-III, ROP \geq III + laserravi, positiivse verekülviiga sepsis

perioodil oluliselt väiksem kui keskuses B ja C sündinud lastel. Erineva varase ravitaktikaga keskuses A sündinud lastel esines sagedamini õhulekkesündroomi kui keskuses C (14% vs 2%, $p = 0,003$), kuid väga enneaegsete laste haigestumine esmase haiglaravi jooksul ei olnud suurem kui keskuses B ja C sündinud lastel. Vastupidi, laste osakaal, kellel esines kas üks või mitu rasket, lapse edasisele arengule riski omavat haigust, oli keskuses A sündinud laste rühmas oluliselt väiksem kui keskuses B sündinud lastel (44% vs 59%, $p = 0,036$). Leitud erinevus püsis statistiliselt olulisena mitmesel regressioonanalüüsil, kus välistati erinevate perinataalsete tegurite (soo, gestatsioonivannuse, sünnikaalu, üsasisesse kasvupeetuse, mitmikraseduse, antenataalse glükokortikoidravi, 1. eluminuti Apgari hinde ja suremuse) mõju.

ARUTELU

Meie uuring esitab väga enneaegsete vastsündinute ravitulemi praeguse seisuga Eestis. Andmed on rahvastikupõhised ja võimaldavad hinnata perinataalabi regionaliseerimise tulemuslikkust ning väga enneaegsete

vastsündinute ravi kvaliteeti. Rahvastikupõhiselt kogutud andmed on usaldusväärsemad kui näiteks ühe keskuse kogutud andmed, kuna kajastavad paremini lapse elulemuse ja haigestumise väljawaateid riigi tervishoiusüsteemis (25). Nuffieldi bioetika nõukogu soovitusel peab pere, kuhu on sündimas või sündinud väga enneaegne laps, saama nüüdisaegset, rahvastikupõhist ja põhjalikku teavet selles gestatsioonivanuses enneaegse lapse ravitulemist riigis ning seda ka eluvõimelisuse piiril sündinud laste kohta (26).

Uuringuperioodil sündis 90% <math>< 32</math> GN enneaegsetest lastest III etapi naistekliinikus, mis vastab kirjanduses esitatud enneaegsete sünnituste koondamise ulatusele (14, 16, 27). Seega toimib enneaegsete sünnituste koondumine keskustesse Eestis tõhusalt.

Kõikidest <math>< 32</math> GN elusalt sündinud lastest suunati meie uuringuperioodil Eestis ravile 98%, vaid veidi vähem (88%) 22–23 GN sündinute rühmas. MOSAIC uuringu (*the Models of Organising Access to Intensive Care for the very preterm births*) andmetel sünnitustegevuse alguses elus olnud lastest suunati <math>< 24</math> GN sündinuist ravile 0% (Holland) kuni 80% (Poola), 24.–27. GNil sündinuist 64% (Holland) kuni 98% (Saksamaa) ja 28.–31. GNil sündinuist 96% (Prantsusmaa) kuni 100% (Saksamaa) (28).

2007–2008 oli Eestis intensiivravi suunatud väga enneaegsete vastsündinute elulemus esmase haiglaravi lõpuks 86%, sh eri gestatsiooninädalatel sündinutel 47–96%. MOSAIC uuringu andmetel oli sünnitustegevuse alguses elus olnud <math>< 24</math> GN sündinud laste elulemus 0–10%, 24.–27. GNil sündinuist 42–81% ning 28.–31. GNil sündinuist 86–97% (28).

Seega on väga enneaegsete vastsündinute ravile suunamine ja elulemus Eestis suur ning seda eriti eluvõimelisuse piiril sündinud enneaegsete puhul. Riikide raviaktiivsuse erinevused on tingitud eelkõige erisugusest suhtumisest väga enneaegsete laste hilisema elukvaliteedi väärtustamisse.

EURONIC uuringu andmetel erines vastsündinu intensiivravi lõpetamine ja/või piiramine riigiti suuresti, mistõttu peetakse sobimatuks soovitude tegemist teisele ühiskonnale (29). Küll aga rõhutatakse eluvõimelisuse piiril sündinud enneaegse lapse ravimahu otsustamisel individuaalse lähenemise ja kohalike juhiste vajalikkust (15).

Esimeste elupäevade ja -nädalate jooksul on võimalused väga enneaegse vastsündinu hilisema elukvaliteedi ennustamiseks piiratud, kuid nelja neonataalse haiguse (BPD, III-IV astme IVH, III-IV astme PVL, \geq III astme ROP) põdemine suurendab oluliselt lapse hilisema surma või neuroensoorse kahjustuse riski. Üks neist haigustest suurendab riski ebasoodsaks hilistulemiks 18. elukuul kaks korda ja kolme haiguse põdemine kolm korda (30). Nõrgemalt ilmneb negatiivne prognoos lapse edasisele arengule NEKi ja positiivse verekülviaga sepsise korral (31).

Eestis oli uuringuperioodil ravile suunatud enneaegsetest vastsündinutest eelnimetatud haigusi põdenud laste osakaal suur (51%) ja seda eriti < 28 GN sündinute seas. 22.–25. GNil sündinud lastest põdesid peaaegu kõik ühte või enam nimeetatud haigust, mis püstitab küsimuse intensiivravi põhjendatuse kohta selles gestatsioonivanuses. Samas on Rootsis leitud, et aktiivse perinataalse ravistrateegia tulemusel suureneb eluvõimelisuse piiril olevate enneaegsete elussündide arv, paraneb lapse sünnijärgne seisund ja elulemus 1 aasta vanuses ilma tervise- ja arenguhäirete osakaalu suurenemiseta (32).

< 32 GN sündinud laste varajast haigestumist Eestis on raske võrrelda teiste riikide tulemustega, sest ravitulemid on esitatud erinevate kohortide ja diagnoosikriteeriumide alusel. Vaatamata celtoodule saab siiski öelda, et Eesti väga enneaegsete vastsündinute haigestumine on mitmete haiguste osas suurem. Eri maade uuringute alusel on < 1500 g sünnikaaluga ja < 32 GN vastsündinutel neonataalsete haiguste esinemine järgmine: RDS 44–69%,

BPD 16–22%, II-III astme NEK 2–9%, III-IV astme IVH 3–8%, \geq III astme ROP 3–5% (33–36).

Eesti keskuste varase ravitaktika analüüsil ilmnes erinevus hingamishäirete ravis. III etapi naistekliinikus A kasutati varast CPAP-ravi enam ja väiksem oli laste intubatsiooni vajadus esimesel elutunnil. Samuti oli keskuses A sündinud lastel kogu esmase haiglaravi jooksul oluliselt väiksem surfaktantravi ja KKV vajadus kui keskuses B ja C sündinud lastel.

21. sajandi alguses on varane CPAP-ravi võimsaks alternatiiviks kopsude kunstlike ventilatsioonile, kusjuures ravitõhusus sõltub lapse gestatsioonivanusest. 24. GNil sündinud enneaegsete hingamishäirete varasel ravil on CPAP olnud edukas 10%-l juhtudest ja 25. GNil sündinute seas kuni 45%-l juhtudest (37, 38). Samuti vajavad selliselt ravitud lapsed oluliselt vähem surfaktantravi. Loomkatsetes on tõestatud, et CPAP-ravi hoiab alveoolid avatuna ja soodustab surfaktandi tootmist (39).

Kuigi varase CPAP-ravi rakendamisel tekib õhulekkesündroom sagedamini, väheneb lastel KKV vajadus ja kestus ning raskete neonataalsete haiguste osakaal jääb samaks või väheneb (36, 38). Vähem oluline ei ole CPAP-ravi korral lapse ebaküpse aju arengule negatiivset mõju omavate valulike protseduuride ning valuravimite väiksem vajadus võrreldes lastega, kel on raken-datud KKVd (40). Lõpliku vastuse CPAP-ravi vajaduse ja ohutuse kohta annavad käigusolevad mitmekeskelised uuringud. Seni on kliinilises töös tähtis eristada need väga enneaegsed vastsündinud, keda võiks edukalt aidata varase CPAP-raviga.

Kirjanduse andmeid varase CPAP-ravi ohutusest kinnitab meie uuringu keskuste vahelise varase ravitaktika analüüs. Kuigi vähem agressiivse raviga keskuses A sündinud lastel esines oluliselt enam õhulekkesündroomi, ei olnud neil suurem ja raskete neonataalsete haiguste esinemine suurem.

Vastsündinute tervise andmekogu alusel võib perinataal- ja neonataalabi kvaliteedi

Eestis hinnata rahuldavaks. Hästi toimib väga enneaegsete sünnituste keskustesse koondamine. Väga enneaegseid vastsündinuid ravitakse Eestis aktiivselt ja laste elulemus on suur. Suur varane haigestumine vajab jätkuvat analüüsi. Väga enneaegsete vastsündinute ravi hilistulemi alusel laste 2 aasta vanuses tuleb otsustada, millises mahus jätkata eluvõimelisuse piiril sündinud laste ravi. Oluline on selles patsiendirühmas individuaalne lähenemine ja kohalike käsitusjuhendite väljatöötamine.

Perinataal- ja neonataalabi edasiseks parandamiseks on Eestis vajalik väga enneaegsete vastsündinute ravi jätkuv koondamine III etapi ravisutustesse ning ravi agressiivsuse vähendamine. Oluline on perinataalkeskuste loomine, et tagada loote ja vastsündinu tõenduspõhise ravi järjepidevus, ning pediaatria alaeriala neonatoloogia seadustamine eriresidentuuriga. Nüüdisaegse kiiresti muutuva neonataalabi tingimustes tuleb leida võimalus riskivastsündinute, sh väga enneaegsena sündinud laste ravikvaliteedi järjepidevaks seireks Eestis.

KIRJANDUS

- Ylppö A. Synnytyksen aiheuttamista aivo- ja hermostovioista keskosilla. *Duodecim* 1920;10-12:171-81.
- Lubchenco LO, Horner FA, Reed LH, et al. Sequelae of premature birth. Evaluation of premature infants of low birth weights at ten years of age. *Am J Dis Child* 1963;106:101-15.
- Rawlings G, Stewart A, Reynolds EO, et al. Changing prognosis for infants of very low birth weight. *Lancet* 1971;1:516-9.
- Northway WH, Rosan JR, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- Raju TNK. From infant hatcheries to intensive care: some highlights of the century of neonatal medicine. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Neonatal-perinatal medicine*. 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p.3.
- Lehtonen L. Keskosien muuttuva hoito. *Duodecim* 2009;125:1333-9.
- Thakkar M, O'Shea M. The role of neonatal networks. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:105-10.
- Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol* 2008;28 Suppl 1:547-56.
- Horbar JD, Rogowski J, Pisek PE, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. *Pediatrics* 2001;107:14-22.
- Ormisson A, Ehrenberg A. Perinataalabi regionaliseerimine. *Eesti Arst* 1997;76:556-60.
- Rautava L, Lehtonen L, Peltola M. The effect of birth in secondary or tertiary level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birth register study. *Pediatrics* 2007;119:257-63.
- Chien LY, Whyte R, Aziz K, et al. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet Gynecol* 2001;98:247-52.
- Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al. The benefit of preterm birth at tertiary care centers is related to gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:617-22.
- Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, et al. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics* 2009;124:866-74.
- Fischer N, Steurer MA, Adams M, et al. Survival rates of extremely preterm infants (gestational age < 26 weeks) in Switzerland: impact of the Swiss guidelines for the care of infants born at the limit of viability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009. [Epub ahead of print]
- Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics* 2007;119:29-36.
- Verder H, Bohlin K, Kamper J, et al. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2009;98:1400-8.
- Fabres J, Carlo WA, Philips V, et al. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 2007;119:299-305.
- Als H, Lawhon G, Duffy F, et al. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant: medical and neurofunctional effects. *JAMA* 1994;272:853-8.

JÄRELDUSED

- < 32 GN enneaegsete vastsündinute intensiivravi suunamine ja elulemus esmase haiglaravi lõpuks Eestis on suur ning seda eriti eluvõimelisuse piiril (< 26 GN) sündinute seas.
- Väga enneaegsetena sündinud laste varane haigestumine Eestis on suurem kui teistes arenenud meditsiiniabiga riikides.
- Keskustevahelisi suuri erinevusi vastsündinute ravi lähitulemis Eestis ei ole, küll aga esinevad III etapi haiglate ravitaktikas olulised erinevused.

TÄNUAVALDUS

Avaldame siirast tänu doktor Ragnar Tunellile Rootsis ja doktor Viena Tommiskale Soomest abi eest „Vastsündinute tervise andmekogu“ väljatöötamisel, Tallinna Sotsiaal- ja Tervishoiuametile ning Tallinna Lastehaigla andmekogu rahastamise, professor Mati Rahule ja Alex Baburinile epidemioloogilise nõustamise ning kõikidele lastele, peredele ja raviarstidele uuringus osalemise eest.

liis.toome@lastehaigla.ee

20. Saunders RP, Abraham MR, Crosby MJ, et al. Evaluation and development of potentially better practices for improving family-centered care in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2003;111:437–49.
21. Levin A. Humane neonatal care initiative. *Acta Paediatr* 1999;88:353–5.
22. Tommiska V, Östberg M, Fellman V. Parental stress in families of 2 year old extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F161–4.
23. Rushing S, Ment LR. Preterm birth: a cost benefit analysis. *Semin Perinatol* 2004;28:444–50.
24. Tellmann A, Karro H, Rudov T, Serkina V. *Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1992–2007*. Eesti Abordiregister 1996–2007. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2008.
25. Marlow N. Population based outcomes for high risk newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F34–5.
26. Nuffield Council on Bioethics. *Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues*. London: Nuffield Council on Bioethics; 2006.
27. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006;118:1130–8.
28. Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, et al. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F158–63.
29. Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians' self-reported practices in seven European countries. EURONIC Study Group. *Lancet* 2000;355:2112–8.
30. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003;289:1124–9.
31. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, et al. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics* 2009;123:313–8.
32. Håkansson S, Farooqi A, Holmgren PA, et al. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics* 2004;114:58–64.
33. Darlow BA, Cust AE, Donoghue DA. Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F23–8.
34. Stoelhorst GMSJ, Rijken M, Martens SE, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the project on preterm and small for gestational age infants 1983 and the Leiden follow-up project on prematurity 1996–1997. *Pediatrics* 2005;115:396–405.
35. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147 e1–8.
36. Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, et al. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2009;123:44–50.
37. Finer NN, Carlo WA, Duara S, et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics* 2004;114:651–7.
38. Aly H, Massaro AN, Patel K, et al. Is it safe to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005;115:1660–5.
39. Mulrooney N, Champion Z, Moss TJ, et al. Surfactant and physiologic responses of preterm lambs to continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:488–93.
40. Axelin A, Ojajärvi U, Viitanen J, et al. Promoting shorter duration of ventilator treatment decreases the number of painful procedures in preterm infants. *Acta Paediatr* 2009;98:1751–5.

SUMMARY

Short-term outcome of very low gestational age (VLGA) infants in Estonia

OBJECTIVES. The aim of this prospective nationwide study was to describe the characteristics, mortality, and morbidity of VLGA infants born in Estonia in 2007–2008.

METHODS. The study population included all live-born VLGA (gestational age 22+0 – 31+6) infants admitted to the neonatal intensive care unit in Estonia in 2007–2008. The infants were followed until discharge or death. Data for the study were drawn from the neonatal register.

RESULTS. A total of 360 VLGA infants were live-born, 353 (98%) were admitted to the neonatal intensive care unit and 86%

of them survived until discharge. Of the children 51% had one or more neonatal morbidities predicting the risk of late neurosensory impairment. Clear hospital differences were detected in the early management of respiratory disorders.

CONCLUSIONS. The management of VLGA infants in Estonia is active and their survival rate is high. The morbidity of the infants born in gestational weeks 22 to 25 was high but it decreased rapidly with increasing maturity. However, before the overall outcome of VLGA infants can be evaluated, the results of long-term follow-up should be taken into consideration.

Ampitsilliini-gentamütsiini ja penitsilliini-gentamütsiini kombinatsioonide võrdlus vastsündinu varase sepsise ravis

Mari-Liis Ilmoja², Tuuli Metsvaht¹, Ülle Parm³, Lea Maipuu¹, Mirjam Merila⁴, Piia Mürsepp⁴, Kadri Julge², Epp Sepp³, Heti Pisarev⁵, Irja Lutsar³ – ¹Tartu Ülikooli Kliinikumi anestezioloogia ja intensiivravi kliinik, ²Tallinna Lastehaigla anestezioloogia ja intensiivravi osakond, ³Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut, ⁴Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinik, ⁵Tartu Ülikooli rahvatervise instituut

Võtmesõnad: vastsündinu sepsis, ampitsilliin, penitsilliin

Töö eesmärgiks oli võrrelda ampitsilliini-gentamütsiini vs penitsilliini-gentamütsiini kombinatsioonide kliinilist efektiivsust vastsündinute varase sepsise (VVS) ravis. Kahekeskuseline prospektiivne klastriga juhuslikustatud uuring hõlmas kõik VVS-kahtlusega alla 72 tunni vanused vastsündinud. Esimesel uuringuperioodil kasutati ühes keskusel ampitsilliini ja teises penitsilliini kombinatsioonis gentamütsiiniga. Beetalaktaamantibiootikumid vahetati, kui pooled haiged olid uuringusse lülitatud. Primaarne tulem oli ravi ebaõnnestumine (vajadus antibakteriaalse ravi muutmiseks 72 tunni jooksul) ja/või surm 7 päeva jooksul. Soole kolonisatsiooni hinnati perineumi kaape alusel. Tõestatud VVSi sagedus oli 4,9%. Ampitsilliini ja penitsilliini skeemide vahel ei olnud erinevust 72 tunni jooksul antibakteriaalse ravi vahetuse, 7 päeva suremuse ega

ravi ebaõnnestumise osas. Ampitsilliin ja penitsilliin kombinatsioonis gentamütsiiniga on võrdselt tõhusad vastsündinu varase sepsise empiirilises ravis.

Et vastsündinute varase sepsise (VVS) kliinilised tunnused on mittespetsiifilised, kuid kohene antibakteriaalne (AB) ravi vähendab suremust (1, 2), saavad paljud vastsündinud riskitegurite esinemise korral empiirilist AB-ravi. Teaduslikke põhjendusi selle kohta, millist antibiootikumide kombinatsiooni valida, on vähe (2–4).

Hiljutine Cochrane'i ülevaade leidis ainult kaks uuringut, mis võrdlesid erinevate AB-ravi režiimide efektiivsust VVSi ravis (2). Mõlemad uuringud on tehtud üle 15 aasta tagasi ja antibiootikumidega, mis ei ole tänapäeval kasutusel. Hiljem on Clark teinud USA-s 128 914 vastsündinuga retrospektiivse uuringu, kus leidis, et tsefotaksiimi kasutamine VVSi ravis on seotud suurema surmariskiga võrreldes ampitsilliini-gentamütsiini kombinatsiooniga (5). Uuringu retrospektiivsest ülesehitusest tulenevalt ei olnud mitmeid mõjutegureid, nagu suurem hulgielundipuudulikkus ja teiste raskete tüsistuste hulk tsefotaksiimigrupis, lisatud multivariantsesse analüüsi (6).

Vaatamata tõendus põhiste uuringute puudumisele, on enamikus vastsündinute osakondades aminoglükosiid kombinatsioonis ampitsilliini või penitsilliiniga valikraviks VVSi korral (2, 5, 7–9). VVSi muutuv etioloogia, kus B-grupi streptokokkide (GBS) osakaal väheneb ja *Escherichia coli* osa suureneb, tõstatab küsimuse potentsiaal-

setest erinevustest nende režiimide vahel. Mitmed uuringud nii Euroopas (10, 11), USA-s (12–14) kui ka Iisraelis (9, 15) on näidanud gramnegatiivsete (G-neg) mikroobide osakaalu suurenemist enneaegsete vastsündinute varase sepsise etioloogias, millest tulenevalt võiks eeldada ampitsilliini suuremat tõhusust vähemalt selles haigete rühmas.

Antibiootikumid mõjutavad soole mikrofloora kujunemist vastsündinutel. Uuringud on näidanud seost ampitsilliini kasutamise ja laia spektriga beetalaktamaasi produtseerivate G-neg tüvede (nt *Klebsiella pneumoniae*) leviku vahel, seda nii koloniseerivate kui ka invasiivsete tüvede osas laste ja vastsündinute intensiivravi osakondades (16, 17). Penitsilliin G mõjutab erinevate uuringute andmetel vastsündinu soole kolonisatsiooni resistentsete mikroobidega kõige vähem (18, 19).

HÜPOTEES

Vastsündinu varase sepsise empiirilises ravis on ampitsilliini-gentamütsiini ja penitsilliini-gentamütsiini kombinatsioonid võrdsed, hinnatud 72 tunni jooksul antibakteriaalse ravi vahetamise vajaduse ja/või 7 päeva suremuse alusel, kuid penitsilliini-kombinatsioonil on väiksem mõju seedetrakti koloniseerumisele ampitsilliiniresistentsete gramnegatiivsete bakteritega.

PATSIENDID JA MEETODID

Kahekeskuseline prospektiivne juhuslikustatud ravi ümbervahetusega uuring korraldati kahes Eesti vastsündinute III astme intensiivravi osakonnas 2. augustist 2006 kuni 30. novembrini 2007.

PATSIENDID

Uuringusse arvati kõik uuringuperioodil hospitaliseeritud vastsündinud, kes vajasis varast empiirilist antibakteriaalset ravi sepsise või sepsise riskitegurite (ema koorionamnioniit ja/või ema infektsiooni riskitegurid ja/või sündimine enne 35. rasedusnädalat) esinemise tõttu ja keda ei viidud üle teise osakonda järgneva 24 tunni jooksul.

Välja arvati lapsed, (1) kes olid saanud protokollist erinevat antibakteriaalset ravi üle 24 tunni; (2) kellel oli meningiidi, nekrootilise enterokoliidi, peritoniidi kahtlus; ja (3) raske sepsise või septilise šokiga vastsündinud, kelle ema sünni- või kuseteedest oli isoleeritud uuringuskeemi suhtes resistentne mikroob.

Esimesel uuringuperioodil (02.08.2006–20.03.2007) kasutati keskuses A gentamütsiini (4–5 mg/kg 24–48 tunni järel vastavalt gestatsioonivanusele) ja ampitsilliini (25 mg/kg 8–12 tunni järel vastavalt gestatsioonivanusele) kombinatsiooni ning keskuses B penitsilliin G-d (25 000 IU/kg 8–12 tunni järel vastavalt gestatsioonivanusele) koos gentamütsiiniga (20–24). Teisel perioodil (21.03–30.11.2007), pärast poolte haigete uuringusse lülitamist vahetati beetalaktaamantibiootikumid. Lapsi jälgiti kuni väljakirjutamise või 60. elupäevani.

Verekülvid võeti saabumisel ja edasi vastavalt kliinilisele vajadusele. Limaskestade kolonisatsiooni hindamiseks võeti neelu ja perineumi külv saabumisel ning edasi kaks korda nädalas.

SEPSISE DIAGNOOSIMISE KRITERIUMID

Neonataalset sepsist (tõestatud või kliinilist) diagnoositi vähemalt kahe kirjeldatud kliinilise tunnuse – hüper- või hüpotermia, apnoe- või bradükardiaepisoodid, suurenenud hapnikuvajadus, toitmishäired, kõhupuhitus, teadvushäired, hüpotensioon, naha ja nahaaluskoe muutused (nt lööve, abstsess, sklereem) – ja vähemalt kahe kirjeldatud vereanalüüsi muutuse – leukotsüütide arv < 5000 või $> 20\,000 \times 10^9$, noorte vormide suhe leukotsüütide üldarvu $> 0,2$; trombotsüütide arv $< 100\,000 \times 10^9$; CRV > 10 mg/L – olemasolu korral (25). Tõestatud sepsise puhul oli lisaks kliinilistele ja laboratoorsele näitajatele vajalik mikroobi isoleerimine normaalselt steriilsest kehavedelikust. Koagulaasnegatiivse stafülokoki korral oli nõutav väljakasv vähemalt kahes külvis või adekvaatse antibakteriaalse ravi rakendamine enam kui 72 tunni

jooksul (26). Kõigil teistel juhtudel hinnati seisundit kliinilise sepsisena. Esimese 72 elutunni jooksul tekkinud sepsis defineeriti kui varane ja kõik ülejäänud kui vastsündinu hiline sepsis (12).

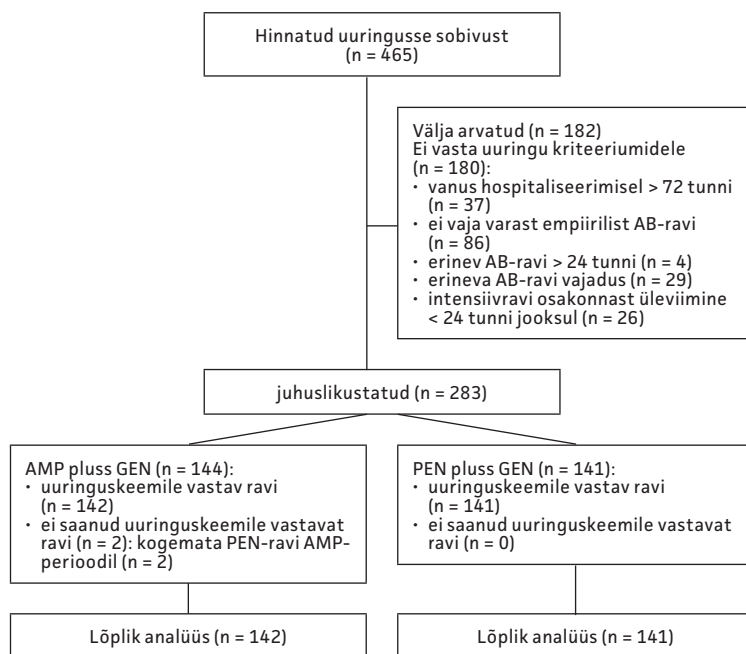
STATISTILINE ANALÜÜS

Uuring planeeriti ekvivalentsuuringuna, eeldades, et raviskeemide erinevuse 95% usalduspiirid ei ületa $\pm 10\%$. Võimsusanalüüsi aluseks oli 2003.–2004. a ravitud vastsündinute haiguslugude retrospektiivne analüüs, millest ilmnas, et umbes 10% VVSiga vastsündinutest vajas antibakteriaalse ravi vahetust (27). Aktsepteerides I tüübi viga $\leq 0,05$, tuli 80%-lise võimsuse saavutamiseks hõlmata mõlemasse raviühma 140 vastsündinut (28).

Statistiline analüüs tehti tarkvaraga R 2.4.0. Ravi õnnestumist võrreldi Kaplani-Meieri kõverate alusel. Ravirühmade võrdlemisel rakendati hierarhilisi mudeleid, milles oli arvesse võetud keskuse ja uurin-
guperioodi mõju.

Primaarne tulem oli ravi ebaõnnestumine (vajadus antibakteriaalse ravi muutmiseks 72 tunni jooksul) ja/või surm 7 päeva jooksul. Erineva antibakteriaalse ravi vajadus oli eelnevalt defineeritud järgmiste situatsioonidena: 1) kahtlus meningiidi või intraabdominaalse infektsiooni suhtes; 2) sepsisega vastsündinult empiirilise ravi suhtes resistentse mikroobi isoleerimine; 3) ema urotraktist või sünniteedest empiirilise ravi suhtes resistentse mikroobi isoleerimine raske sepsisega vastsündinul; 4) lapse üldseisund rakendatud ravi foonil ei parane või halveneb; 5) kahtlus vastsündinu hilise sepsise (VHS) (vanus > 72 tunni) suhtes; 6) teised situatsioonid, kui raviarst pidas õigeks antibakteriaalse ravi vahetamist (dokumenteeriti konkreetne põhjus).

Teisene tulem oli 28 päeva suremus ja suremus intensiivravi osakonnas, intensiivravi kestus, empiirilise antibakteriaalse ravi kestus, vastsündinu hilissepsise esinemissagedus ja antibakteriaalse ravi vajadus, nekrootilise enterokoliidi



Joonis 1. Uuringu valim ja väljaarvamise põhjused.
AMP – ampitsilliin; GEN – gentamütsiin; PEN – penitsilliin

(NEK) II–III staadiumi (29), kirurgilist sulgemist vajava avatud arteriaalse juha (PDA) ja laserravi vajava vastsündinute retinopaatia (ROP) esinemine, raske intraventrikulaarne hemorraagia (III–IV aste) (30) ja raske bronhopulmonaalne düsplasia.

TULEMUSED

Uuringuperioodil hospitaliseeriti intensiivravi osakondadesse A ja B 465 vastsündinut. 29 neist vajasis uuringuprotokollist erinevat antibakteriaalset ravi: 18 periooperatiivset profülaktikat tsefasoliiniga, 4 NEK ja/või peritoniidi kahtluse tõttu metronidasooli; 3 tsefotaksiimi meningiidikahtluse ja 1 raske neerupuudulikkuse tõttu; 1 laps sai flukonasooli kandidaasi tõttu. Kahele lapsele määrati eksikombel ampitsilliinravi perioodil penitsilliin G.

Osakonnas A jäi uuringust välja 43% ja osakonnas B 34% lastest.

Empiirilise antibakteriaalse ravi vajadus oli väiksem osakonnas A [šansside suhe

(OR) 3,78; 95% usalduspiirid (95% CI) 2,18–6,53], mis on ilmselt seletatav erineva hospitaliseeritud lastekontingendiga. Uuringu valimi moodustavad 283 (60,9%) vastsündinut: 142 ampitsilliini- ja 141 penitsilliinirühmas (vt joonis 1). Üldandmete poolest olid rühmad sarnased, välja arvatud kopsude mehaanilise ventilatsiooni (KMV) vajadus, mida kasutati rohkem penitsilliinirühmas (OR 0,44; 95% CI 0,24–0,81) (vt tabel 1).

PRIMAARNE TULEM

Empiirilise antibakteriaalse ravi vahetuse vajadus oli ravirühmades sarnane: 14,2% penitsilliini- ja 14,1% ampitsilliinigrupis (vt tabel 2). Kaplani-Meieri kõver näitas mõlema raviskeemiga peaaegu identset ravi edukust. Antibakteriaalse ravi vahetamise vajaduses ei esinenud erinevust keskuste (12% keskuses A ja 15,6% keskuses B) ega uuringuperioodide (13,5% esimesel ja 14,1% teisel perioodil) vahel.

Tabel 1. Uuritute üldandmed

	AMP (n = 142)	PEN (n = 141)
Gestatsioonivanus, nädalates		
Mediaan (kvartiilid)	31 (27–34)	31 (28–35)
> 36 nädala, n (%)	29 (20)	28 (20)
< 28 nädala, n (%)	41 (29)	34 (24)
< 26 nädala, n (%)	24 (17)	21 (15)
Sünnikaal, g		
mediaan (kvartiilid)	1467 (920–2553)	1500 (960–2343)
< 1501 g, n (%)	73 (51,4)	72 (51,1)
< 1001 g, n (%)	36 (25,4)	39 (27,7)
< 751 g, n (%)	19 (13)	15 (11)
M/N sugu, n	78/64	85/56
Apgari hinne 5. min.	6,6 ± 1,5	6,3 ± 1,6
KMV, n (%)	99 (70)	116 (82)
Surfaktant, n (%)	81 (56)	88 (62)
Keisrilõige, n (%)	77 (54)	80 (57)
Mitmikrasedus, n (%)	34 (24)	23 (17)
Koorionamnioniit, n (%)	21 (15)	30 (21)
PROM > 16 t, n (%)	25 (18)	28 (20)
Antenataalne glükokortikoid	86 (61)	71 (50)
Ema antibakteriaalne ravi, n (%)		
raseduse ajal	38 (27)	27 (19)
sünnituse ajal	51 (36)	46 (33)

AMP – ampitsilliini-gentamütsiinirežiim; PEN – penitsilliini-gentamütsiinirežiim; KMV – kopsude mehaaniline ventilatsioon; PROM – enneaegne lootevete puhkemine

Tabel 2. Primaarne tulem, vastsündinu varane sepsis ja antibakteriaalse ravi muutmise põhjused – univariantne mudel korrigeeritud osakonna ja raviperioodi suhtes

	AMP (n = 142)	PEN (n = 141)	OR (95% CI)	Ravi erinevus (%; 95% CI)
Ravi ebaõnnestumine, n (%)	20 (14,1)	20 (14,2)	1,01 (0,52–1,97)	0,1 (–8,1; 8,3)
Ravi ebaõnnestumise komponendid:				
AB-ravi muutmise 72 t jooksul, n/suri	10/1	10/4	1,02 (0,40–2,59)	0,05 (–6,3; 6,4)
surm 7 päeva jooksul, n (%)	11 (7,7)	14 (9,9)	0,76 (0,33–1,75)	2,2 (–4,7; 9,1)
VVS (tõestatud + kliiniline), n (%)	34 (23,9)	33 (23,4)	1,03 (0,60–1,78)	
Tõestatud VVS, n (%) / suri 7 p jooksul	6 (4,2) / 1	8 (5,7) / 3	0,73 (0,25–2,17)	
Kliiniline VVS, n (%) / suri 7 p jooksul	28 (19,7) / 5	25 (17,7) / 5	1,14 (0,63–2,07)	
72 t jooksul AB-ravi vahetamise põhjused, n/suri				
Seisund ei parane / halveneb	5/1	4/4	NA	
Meningiit või meningiidikahtlus	3/–	4/–	NA	
NEK või teised kõhuõõneinfektsioonid	2/–	2/–	NA	
Lapsel resistentne mikroob	–/–	–/–	NA	
Emal resistentne mikroob	–/–	–/–	NA	

AB – antibakteriaalne; AMP – ampitsilliini-gentamütsiiniirežiim; PEN – penitsilliini-gentamütsiiniirežiim; VVS – vastsündinu varane sepsis; 95% CI – 95% usalduspiirid

Tabel 3. Teised tulemid. Gruppide võrdluses on toodud šansside suhe (šanss ampitsilliinigrupis penitsilliinigrupi suhtes).

	AMP (n = 142)	PEN (n = 141)	OR (95% usaldusintervall)
Varane AB > 72 t (n)	64	66	0,92 (0,55–1,54)
Vasoaktiivne ravi (n)	62	65	0,88 (0,48–1,60)
Hiline AB (n)	43	63	0,54 (0,33–0,87)
Tõestatud hilissepsis (n, haigeid)	26	29	0,54 (0,33–1,70)
Tõestatud hilissepsis (n, episoode)	32	40	0,63 (0,23–1,77)
Kolonisatsioon AMP-resistentsete gramnegatiivsete bakteritega (n)	44	44	1,00 (0,60–1,60)
Kolonisatsioon <i>Candida</i> dega (n)	26	21	1,30 (0,70–2,40)
Kirurgilist ravi vajav avatud arteriaalne juha (n)	12	16	0,72 (0,32–1,59)
Laserravi vajav enneaegsete retinopaatia (n)	14	8	1,80 (0,70–4,50)
NEK II–III (n)	10	8	1,70 (0,60–4,82)
IVH III–IV (n)	13	16	0,78 (0,35–1,72)
BPD (n)	18	15	1,22 (0,59–2,53)
Suremus IROs (n)	13	23	0,51 (0,24–1,06)
< 26. rasedusnädalat sündinud vastsündinute suremus IROs (n) / selliseid ravitud kokku (n)	6/24	13/21	0,18 (0,05–0,67)

AMP – ampitsilliinirühm; PEN – penitsilliinirühm; AB – antibakteriaalne ravi; NEK – nekrootiline enterokoliit; IVH – intraventrikulaarne hemorraagia; BPD – bronhopulmonaalne düsplaasia; IRO – intensiivravi osakond

VASTSÜNDINU VARANE SEPSIS

Tõestatud VVS-i sagedus oli mõlemas rühmas sarnane (6/142 ampitsilliini- ja 8/141 penitsilliinigrupis (vt tabel 2); vaid väga väikese sünnikaaluga vastsündinutel oli see penitsilliinigrupis sagedasem (5/39 vs 0/36).

Empiirilise antibakteriaalse ravi muutmise põhjused ja VVS-ravi tulemused on toodud tabelis 2. Pärast 72 tundi muudeti AB-ravi veel 6 vastsündinul ampitsilliini- ja 18-l penitsilliinirühmas (OR 0,30;

95% CI 0,12–0,78). Peamiseks rühmadevahelise erinevuse põhjuseks oli kliiniline või tõestatud nosokomiaalne infektsioon ja/või NEK (4 vs 14 vastavalt ampitsilliini- ja penitsilliinirühmas, OR 0,26; 95% CI 0,084–0,82).

VVSiga lastel isoleeriti 14 mikroobi. Ampitsilliinigrupis olid kõik 6 mikroobitüve tundlikud vähemalt ühe antibakteriaalse skeemi komponendi suhtes, penitsilliinirühmas ainult 3 tüve 8-st (OR 0,080;

95% CI 0,0095–0,67). Rühmadevahelise erinevuse põhjuseks olid 4 koagulaasnegatiivse stafülokoki (KONS) ja *Candida albicans*'i resistentsus empiirilise antibakteriaalse ravi suhtes (vt tabel 2).

TEISESED TULEMID

Hinnates teiseid tulemeid, olid mõlemad ravirežiimid võrdsed, välja arvatud allpool toodud näitajate osas (vt tabel 3). Univariantsel analüüsil esines trend tõestatud G-pos nosokomiaalsete infektsioonide väiksemale esinemissagedusele 1000 ravipäeva kohta ampitsilliinigrupis (9,0 vs 15,2; RR 0,60; 95% CI 0,33–1,10), statistiliselt oluline vahe oli *Staphylococcus epidermidis*'e sepsise sageduses (2,7 ampitsilliini- vs 7,6 penitsilliinirühmas; RR 0,32; 95% CI 0,19–0,55) (vt tabel 4). Multivariantses segamudelitel analüüsis ei olnud see erinevus statistiliselt oluline.

Ampitsilliinigrupis oli antibakteriaalse lisaravi rakendamise vajadus väiksem (31 vs 42 juhtu 100 ravipäeva kohta; OR 0,63; 95% CI 0,55–0,71).

Mõlemad skeemid olid ühtviisi hästi talutavad ja ravimite kõrvaltoimeid või laboratoorseid kõrvalekaldeid (põhjastatuna võimalikust ravimi toksilisusest) ei kirjeldatud kummagi raviskeemi puhul.

SOOLE KOLONISATSIOON

Gruppide vahel ei esinenud mingil ajaperioodil erinevust kolonisatsioonis ampitsilliiniresistentsete G-neg *Enterobacteriaceae*, KONS või *Candida Spp*-ga (vt tabel 3). Erinevus oli G-pos mikroobide liikide osas. Ampitsilliiniga oli seotud suurem risk kolonisatsiooniks *S. haemolyticus*'e (43/112 vs 25/141; OR 2,22; 95% CI 1,20–4,12) ja *S. hominis*'ega (22/142 vs 4/141; OR 6,46; 95% CI 2,12–19,67), kuid väiksem risk

Tabel 4. Varase ja hilise sepsise tekitajad

Mikroorganismid	VVS-episoodide arv (suri)		VHS-episoodide arv	
	AMP (n = 142)	PEN (n = 141)	AMP (n = 142)	PEN (n = 141)
Grampositiivsed	4 (0)	4 (0)	17	28
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	–	3 ^{‡§} (0)	5	14
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	–	–	7	4
<i>Staphylococcus hominis</i>	–	1 ^{‡§} (0)	–	1
Muu KONS	–	–	–	1
<i>Staphylococcus aureus</i> : MSSA	–	–	1	2
MRSA	–	–	1	3 [¶]
<i>Enterococcus spp.</i>	–	–	3	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 (0)	–	–	–
<i>Streptococcus salivarius</i>	–	–	–	1
Gramnegatiivsed	2 (1)	3 (2)	13	13
<i>Acinetobacter baumannii</i>	–	–	4	3
<i>Escherichia coli</i>	1 [†] (0)	1 (1)	2	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 [†] (1)	1 [†] (1)	2	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	–	–	–	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	–	5 [#]	1
<i>Pseudomonas spp.</i>	–	–	–	1
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	–	–	–	1
<i>Serratia spp.</i>	–	–	–	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	–	1 (0)	3	–
Seened	–	1 (1)	3	1
<i>Candida albicans</i>	–	1 (1)	–	–
<i>Candida parapsilosis</i>	–	–	–	1
KOKKU episoode	6 (1)	8 (3)	33	42

VVS – vastsündinu varane sepsis; VHS – vastsündinu hiline sepsis; AMP – ampitsilliini-gentamütsiinirežiim; PEN – penitsilliini-gentamütsiinirežiim; KONS – koagulaasnegatiivsed stafülokokiid; MSSA – metitsilliini tundlik *Staphylococcus aureus*; MRSA – metitsilliiniresistentne *Staphylococcus aureus*; [†] ampitsilliiniresistentne; [‡] penitsilliiniresistentne; [#] gentamütsiiniresistentne

kolonisatsiooniks enterokokkide (36/142 vs 55/141; OR 0,5; 95% CI 0,3–0,83), *S. aureus*'e (6/142 vs 16/141; OR 0,34; 95% CI 0,13–0,91) ja ampitsilliiniresistentse *Acinetobacter spp*-ga (0/142 vs 8/141; $p = 0,008$).

VVS-uremus oli mõlema raviskeemi puhul sarnane (vt tabel 2), kuid nagu näha tabelis 3, oli penitsilliinirühmas suundumus suurema suremus suunas, mis oli statistiliselt oluline enne 26. rasedusnädalat sündinud enneaegsete osas. Detailne surmapõhjuste analüüs näitas, et respiratoorse distress-sündroomi suremus oli ampitsilliinirühmas väiksem võrreldes penitsilliinirühmaga (3/72 vs 12/63; OR 0,2; 95% CI 0,05–0,70).

ARUTELU

Kahekeskuseline prospektiivne klastriga juhuslikustatud efektiivsuse uuring, kus võrreldi ampitsilliini ja penitsilliini kombinatsioonis gentamütsiiniga VVSi empiirilises ravis, näitas, et ravirežiimid on võrdsed primaarse tulemi, s.o. antibakteriaalse ravi vahetuse vajaduse ja/või varase neonataalse suremuse osas. Algses soole kolonisatsioonil oli mõningaid erinevusi, eriti grampositiivsete mikroobidega, aga kumbki režiim ei olnud seotud suurema ampitsilliiniresistentsete enterobakterite või *Candida spp.* kolonisatsiooniga.

Kuigi neonataalne sepsis on sage haigus ja antibiootikumid on laialt kasutusel kõigis vastsündinute intensiivravi osakondades, on tehtud uuring üks väheseid prospektiivseid võrdlevaid uuringuid sel teemal. Uuringu tugevus on kompleksne hinnang nii antibakteriaalse ravi kliinilisele efektiivsusele kui ka mõjule soole mikrofloora kujunemisel. Et oportunistlikud mikroobid võivad koloniseerida sooletrakti mitmeteks kuudeks, on nad vereringeinfektsioonide võimalikuks allikaks.

Valisime prospektiivse klastriga juhuslikustatud uuringu, sest see võimaldas vaadelda raviskeemi mõju kogu intensiivravi keskkonnale ja soole kolonisatsioonile, mis oleks olnud võimatu individuaalse

juhuslikustamise tingimustes, kui mõlemas osakonnas kasutatakse samaaegselt mõlemat raviskeemi. Usume, et uuringu üleschitus ei mõjutanud lõpptulemusi, sest kogu uuringu vältel oli skeemist erinevat antibakteriaalset ravi vajavate laste arv sarnane ja seega puudus arstidel eelistus ühe või teise empiirilise ravi skeemi suhtes. Enne uuringut olid mõlemad raviskeemid osakondades ka kasutusel.

Kui primaarse tulemi suhtes olid mõlemad skeemid võrdsed, siis teise tulemi suhtes esines erinevusi: *S. epidermidis*'e nosokomiaalsete infektsioonide väiksem arv ja hilise antibakteriaalse ravi väiksem vajadus ampitsilliinigrupis. Põhjuse-tagajärje suhet on siiski raske tõestada, arvestades hilisepse sagedust mõjutavate tegurite suurt hulka (11, 31, 32). Multivariantses mudelis, mis oli korrigeeritud hilisepse peri- ja neonataalsete riskitegurite suhtes, ei olnud varase empiirilise antibakteriaalse ravi režiim oluliselt seotud *S. epidermidis*'e sepsise esinemissagedusega ($p = 0,08$). Me eisaa välistada virulentsema (te) *S. epidermidis*'e tüve (de) levikut penitsilliinravi ajal, mida on kirjeldatud ka mujal (32, 33). Kahe skeemi vaheline erinevus tulenes peamiselt ühest keskusest, kus oli ka oluliselt suurem kolonisatsioon KONSiga.

Teine erinevus oli alla 26. gestatsiooni-nädalat sündinud vastsündinute suurem suremus penitsilliinirühmas. Ennatlikke järeldusi siiski teha ei saa, sest meie uuringul puudub võimsus alagruppide analüüsiks. Tulemusi võib mõjutada tõestatud VVSi ebaühtlane jaotumine väga väikese sünnikaaluga vastsündinute hulgas ja mõnevõrra suurem antenataalne glükokortikoidide kasutamine ja väiksem KMV-vajadus ampitsilliinigrupis. See küsimus vajab jätkuvat selgitamist, sest sarnast suuremat suremust penitsilliini-tobramütsiini skeemi puhul võrrelduna amoksitsilliini-tsefotaksiimiga on kirjeldatud ka VVS-ravis Hollandis (25).

Meie hüpotees, et penitsilliinil on vähem mõju sooletrakti kolonisatsioonile resistentsete G-neg mikroorganismidega, ei leidnud erine-

valt varasematest uuringutest kinnitust (34). Kas erinevus varases G-pos mikroobidega kolonisatsioonis, mis esines meie uuringus, on ka kliiniliselt oluline, vajab kinnitust järgmistes uuringutes.

JÄRELDUSED

1. Ampitsilliini ja penitsilliini efektiivsus vastsündinu varase sepsise empiirilises ravis on sarnane, mõlema antibiootikum-režiimiga ebaõnnestub ravi umbes 15%-l juhtudest. Seega mõlemad antibiooti-

kumid sobivad nimetatud näidustusel kasutamiseks.

2. Ampitsilliini-gentamütsiiniga ravitud patsientidel esineb harvem kolonisatsiooni *S. aureus*'e, *S. haemolyticus*'e, *S. hominis*'e ja enterokokkidega.
3. Kas ampitsilliini kasutamisel on tõene mõju sügavalt enneaegsete vastsündinute suremusele, vajab edasist tõestamist suuremates kliinilistes uuringutes.

mariliis.ilmoja@lastehaigla.ee

KIRJANDUS

1. Dawodu AH, Effiong CE. Neonatal mortality: effects of selective pediatric interventions. *Pediatrics* 1985;75:51–7.
2. Mtitimila EI, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004495.
3. Hall MA, Ducker DA, Lowes JA, et al. A randomised prospective comparison of cefotaxime versus netilmicin/penicillin for treatment of suspected neonatal sepsis. *Drugs* 1988;35 Suppl 2:169–77.
4. Hammerberg O, Kurnitzki C, Watts J, et al. Randomized trial using piperacillin versus ampicillin and amikacin for treatment of premature neonates with risk factors for sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:241–4.
5. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 2006;117:67–74.
6. Lee PI. Ampicillin and cefotaxime as a risk factor of neonatal death. *Pediatrics* 2006;117:1857–8.
7. Yurdakok M. Antibiotic use in neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 1998;40:17–33.
8. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K, et al. : Ampicillin-aminoglycoside combinations as initial treatment for neonatal septicaemia or meningitis. A retrospective evaluation of 12 years' experience. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:911–6.
9. Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, et al. Are the "good old" antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey. *Isr Med Assoc J* 2009;11:138–42.
10. Persson E, Trollfors B, Brandberg LL, et al. Septicaemia and meningitis in neonates and during early infancy in the Goteborg area of Sweden. *Acta Paediatr* 2002;91:1087–92.
11. Ronnestad A, Abrahamson TG, Medbo S, et al. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115:e262–8.
12. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240–7.
13. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635–9.
14. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, et al. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2008;121:689–96.
15. Klinger G, Levy I, Sirota L, et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:38 e31–6.
16. Kuo KC, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:248–54.
17. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2007;67:135–41.
18. Bennet R, Eriksson M, Nord CE. The fecal microflora of 1–3-month-old infants during treatment with eight oral antibiotics. *Infection* 2002;30:158–60.
19. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, et al. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355:973–8.
20. Young TE, Mangum B. Neofax: A Manual of drugs used in neonatal care. 17th ed. Raleigh: Acorn Publishing; 2004.
21. Lutsar I, Tamm E, Metsvaht T, Roos R: Antimicrobial drug administration for children. Tallinn: AS Medicina; 2005.
22. James L, Abdel-Rahman S, Farrar H, et al. Antimicrobial Agents. IN: Long S, Pickering L, Prober C, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p 1458–518.
23. Metsvaht T, Oselin K, Ilmoja ML, et al. Pharmacokinetics of penicillin g in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1995–2000.
24. Hey EB, C Neonatal Formulary. Drug use in pregnancy and the first year of life. Blackwell: BMJ Books; 2006.
25. Auriti C, Rava L, Di Ciommo V, et al. Short antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a neonatal intensive care unit: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 2005;59:292–8.
26. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2002;30:476–89.
27. Metsvaht T, Padari H, Lang K, et al. Penicillin + gentamicin versus ampicillin + gentamicin in the empiric treatment of early neonatal sepsis. Abstract number: *Clinic Microbiol Inf* 2006;12:r2260.
28. Hayes RJ, Bennett S. Simple sample size calculation for cluster-randomized trials. *Int J Epidemiol* 1999;28:319–26.
29. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1–7.

30. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529–34.
31. Klingenberg C, Aarag E, Ronnestad A, et al. Coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. Association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:817–22.
32. Klingenberg C, Ronnestad A, Anderson AS, et al. Persistent strains of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: virulence factors and invasiveness. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1100–11.
33. Vermont CL, Hartwig NG, Fleer A, et al. Persistence of clones of coagulase-negative staphylococci among premature neonates in neonatal intensive care units: two-center study of bacterial genotyping and patient risk factors. *J Clin Microbiol* 1998;36:2485–90.
34. Kalenic S, Francetic I, Polak J, et al. Impact of ampicillin and cefuroxime on bacterial colonization and infection in patients on a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993;23:35–41.

SUMMARY

Comparison of ampicillin versus penicillin both combined with gentamicin in treatment of early onset neonatal sepsis

OBJECTIVES. We aimed to compare the clinical efficacy of ampicillin versus penicillin, both combined with gentamicin, in the empirical treatment of early onset neonatal sepsis (EOS).

METHODS. We performed an open label cluster randomised switch over equivalence study in both Estonian third level neonatal intensive care units by including neonates with suspected EOS and aged of less than 72 hours. In the first period the ampicillin regimen was used in one unit and the penicillin regimen was used in another unit. Beta lactam antibiotics were switched after half the sample size was recruited. The primary end-point was the rate of clinical failure expressed by the need for a change in the antibiotic regimen within 72 hours and/or 7-day all cause mortality. Bowel colonisation was followed with biweekly perineal swab cultures.

RESULTS. The incidence of proven EOS was 4.9%. Among the neonates receiving

ampicillin (n = 142) or penicillin (n = 141), change in the antibiotic regimen within 72 hours (10/142 vs 10/141; OR 1.02; 95% CI 0.40–2.59), 7-day mortality (11/142 vs 14/141; OR 0.76; 95% CI 0.33–1.75) and overall treatment failure (20/142 vs 20/141; OR 1.01; 95% CI 0.52–1.97) occurred at similar rates. The only differences in gut colonisation were lower number of patients colonised with enterococci (36/142% vs 55/141%), *S. aureus* (6/142 vs 16/141) and ampicillin resistant *Acinetobacter spp* (0/142 vs 8/141) in ampicillin and lower number of those with *S. haemolyticus* (43/142 vs 25/141) and *S. hominis* (22/142 vs 4/141) in the penicillin arm.

CONCLUSIONS. Ampicillin and penicillin combined with gentamicin have similar effectiveness in the empiric treatment of neonatal EOS.

Allergiahaigustega seotud tegurid 5–8aastastel Tallinna lastel

Triine Annus¹, Kaja Rahu^{2,3},
Mall-Anne Riikjärv¹ – ¹Tallinna
Lastehaigla, ²Tervise Arengu Instituut,
³Eesti Käitumis- ja Terviseteaduste Keskus

Võtmesõnad: allergiahaigused, riskitegurid, pärilikkus, keskkond, lapsed

Selgitasime allergiahaiguste seoseid pärilike ja keskkonnateguritega 5–8aastastel Tallinna lastel vanemate täidetud küsimustike (n = 2383) alusel. Eestis, kus allergiahaiguste levimus on väike, on nende haiguste sümptomid seotud soo, vanemate allergiahaiguste, rinnapiimaga toitmise kestuse, antibiootikumide ja parasetamooli kasutamise ning veoautoliikluse tihedusega elukohas. Seost ei ilmnenu ema hariduse, vanemate õdede-vendade olemasolu, varase lasteaeda mineku ega kütmiseks ja toiduvalmistamiseks kasutatud kütusega.

Allergiahaigused – astma, allergiline riniit ja atoopiline dermatiit – on kõige sagedamad kroonilised haigused lapseas. Tegemist on haiguste või pigem sündroomidega, millel on mitmeid eri fenotüüpe ja mille kujunemises on osa nii geneetilistel kui ka keskkonnateguritel (1).

Lapsel on suurem allergiahaiguse risk, kui see haigus on juba tema vanemal, eriti emal. Pärilikkuse mõju on seletatav nii teatud geenidega kui ka ema ja loote vastastikuse toime, rinnapiima koostise ning ühise elukeskkonnaga (2, 3). Keskkonnategurite

osale allergiahaiguste kujunemisel osutavad suured erinevused nende haiguste levimuses sarnase geneetilise taustaga rahvastikurühmade vahel, nt linna- ja maarahvastiku või endise Ida- ja Lääne-Saksamaa rahvastiku vahel (4, 5), ning allergiahaiguste märkimisväärne sagenemine viimase ühe-kahe inimpõlve vältel (6).

On leitud hulk keskkonnategureid, millega kokkupuude, eriti esimestel eluaastatel, seostub allergiahaiguste suurema või väiksema levimusega. Levimuse suurendamist toetavate tegurite hulka kuuluvad teatud saasteained välisõhus, tubakasuits, majapidamisgaas, siseruumide niiskus, teatud ravimite (nt antibiootikumid, parasetamool) kasutamine, stress, teatud dieet (rämpstoit, palju küllastunud rasvhappeid, vähe puu- ja köögivilju) (7–9). Negatiivseid või mõlemasuunalisi seoseid on leitud rinnapiima, koduloomade omamise, infektsioonide, õdede-vendade olemasolu, varase lastekollektiivi mineku, eluruumide, puu- ja söekütte, ema hariduse ning majandusliku seisundiga (7, 10–13). Samas on eri uurin-gute tulemused üpris vastukäivad (8, 13). Ilmselt võib sama keskkonnategur eri rahvastikurühmades ja eri tingimustes avaldada erinevat mõju.

Eesti laste allergiahaigusete levimust on põhjalikult uuritud laste rahvusvahelise astma- ja allergiauuringu (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC*) raames (14). Uuringus on mõõdetud pigem allergiahaiguste sümptomite esinemist kui arsti pandud diagnoose, seega ei mõjuta tulemusi diagnos-

tiline protsess. Uuringust on selgunud, et Eesti lastel on allergiahaiguste levimus küll väiksem kui eakaaslastel tööstuslikult enam arenenud riikides, kuid suurenemistendentsiga (14, 15). Samas on vähe teada allergiahaiguste riskiteguritest Eesti lastel. Töö eesmärgiks oli ISAAC uuringu raames selgitada allergiahaiguste seoseid mõningate pärilike ja keskkonnateguriga Tallinna lastel.

UURIMISMATERJAL JA -MEETODID

Uurisime aastail 2001–2002 lapsi Tallinna eestikeelsete lasteaedade ja koolide neis rühmades või klassides, kus enamik lapsi olid 6–7aastased. Laste vanemad vastasid kirjalikult uuringu ISAAC standardsele küsimustikule lapse astma, allergilise riniidi ja atoopilise dermatiidi sümptomite ning

Tabel 1. Uuringus kasutatud allergiahaiguste sümptomite definitsioonid küsimustiku alusel

Mõiste	Seletus
Vilisev hingamine	Viimase 12 kuu jooksul esinenud vilinaid ja kiuneid hingamisel.
Astma	Viimase 12 kuu jooksul esinenud vilinaid ja kiuneid hingamisel + elu jooksul diagnoositud astma.
Rinokonjunktiviit	Viimase 12 kuu jooksul ilma külmetus- või viirushaiguseta esinenud aevastamishooge, vesist nohu või tugevat ninahingamistakistust, millega kaasnes silmade sügelus ja punetus.
Sesoonne riniit	Viimase 12 kuu jooksul ilma külmetus- või viirushaiguseta esinenud aevastamishooge, vesist nohu või tugevat ninahingamistakistust vähemalt ühel kuul aprillist augustini.
Sügelev lööve	Viimase 12 kuu jooksul vähemalt 6 kuul esinenud sügelevat löövet küünar- või põlveõndlas, hüppeliigese kohal, tuharatel, kaelal või kõrvade ja silmade ümbruses.

Tabel 2. Vastanute soo- ja vanusjaotus

Vanus aastates	Tüdrukud Arv (%)	Poisid Arv (%)
5	17 (1,5)	22 (1,8)
6	461 (39,8)	473 (38,6)
7	622 (53,7)	646 (52,8)
8	59 (5,1)	83 (6,8)
Kokku	1159	1224

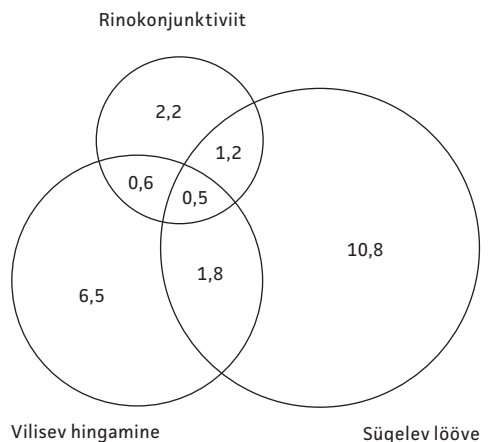
diagnoositud astma kohta (kasutatud definitsioonid on esitatud tabelis 1) ning küsimustikule pärilike ja eluviisiga seotud tegurite kohta. 2786 küsimustikust tagastati täidetult 2388 (85,7%), lõplikult analüüsiti 2383 lapse andmeid, kelle vanus oli 5–8 aastat. Neist enamik (92,4%) olid 6–7aastased ja 48,6% tüdrukud (vt tabel 2).

Andmete sisestamiseks ning sisestustegude ja vastuolude kontrollimiseks kasutasime andmeohjesüsteemi Visual FoxPro 6.0, statistiliseks analüüsiks statistikapaketti Stata 8.0. Levimuse võrdlemiseks rühmiti kasutasime šansisuhet (OR) koos 95% usaldusvahemikuga (CI), mida logistilise regressiooni mudelites kohandasime soole ja teistele olulistele teguritele. Uuringu tegemiseks andis loa Tallinna meditsiiniuuringute eetikakomitee.

TULEMUSED

Allergiahaiguste sümptomite ja nende võimalike mõjurite levimus vastanutel on esitatud tabelis 3.

Sümptomitevahelised seosed. Vähe-malt üks allergiahaiguse sümptom – vilisev hingamine, rinokonjunktiviit või sügelev lööve – esines 23,6%-l lastest. Neist 17,4%-l esines ühel ajal vähemalt kaks sümptomit (vt jn 1). Viliseva hingamise kaebusega lastest esines veel vähemalt üks allergia-



Joonis 1. Allergiahaiguste sümptomite levimus (%).

Tabel 3. Allergiahaiguste sümptomite ja võimalike mõjurite levimus küsimustikule vastanutel

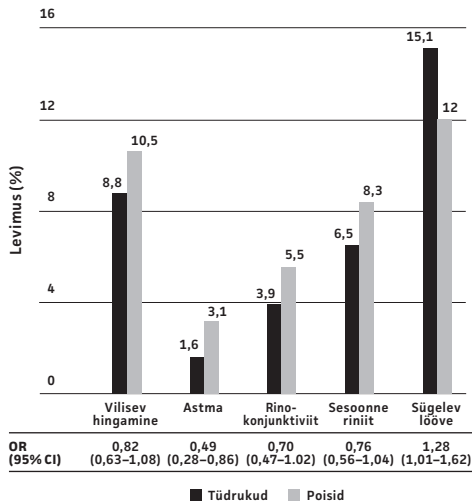
	Jah		Ei		Teadmata	
	Arv	(%)	Arv	(%)	Arv	(%)
Vilisev hingamine	230	(9,7)	2118	(88,9)	35	(1,5)
Astma	56	(2,4)	2011	(84,4)	316	(13,3)
Rinokonjunktiviit	112	(4,7)	2241	(94,0)	30	(1,3)
Sesoonne riniit	176	(7,4)	2136	(89,6)	71	(3,0)
Sügelev lööve	322	(13,5)	1910	(80,2)	151	(6,3)
Emal astma	80	(3,4)	2152	(90,3)	151	(6,3)
Emal allergiline riniit	358	(15,0)	1906	(80,0)	119	(5,0)
Emal atoopiline dermatiit	289	(12,1)	1998	(83,8)	96	(4,0)
Isal astma	62	(2,6)	2132	(89,5)	189	(7,9)
Isal allergiline riniit	264	(11,1)	1959	(82,2)	160	(6,7)
Isal atoopiline dermatiit	191	(8,0)	2036	(85,4)	156	(6,6)
Emal kõrgharidus	964	(40,5)	1385	(58,1)	34	(1,4)
Vanemad õed-vennad	979	(41,1)	1290	(54,1)	114	(4,8)
Lasteaeg < 3 a vanuses	855	(35,9)	1495	(62,7)	33	(1,4)
Rinnapiimatoidul > 3 k	1322	(55,5)	1042	(43,7)	19	(0,8)
Kass kodus 1. eluaastal	317	(13,3)	2055	(86,2)	11	(0,7)
Kass kodus viimasel aastal	564	(23,7)	1810	(76,0)	9	(0,4)
Koer kodus 1. eluaastal	661	(27,7)	1713	(71,9)	9	(0,4)
Koer kodus viimasel aastal	596	(25,0)	1777	(74,6)	10	(0,4)
Antibiootikumid 1. eluaastal	808	(33,9)	1449	(60,8)	126	(5,3)
Paratsetamool 1. eluaastal	1517	(63,7)	792	(33,2)	74	(3,1)
Paratsetamool viimasel aastal	1982	(83,2)	366	(15,4)	35	(1,5)
Ema suitsetas 1. eluaastal	264	(11,1)	2094	(87,9)	25	(1,1)
Ema suitsetab praegu	574	(24,1)	1796	(75,4)	13	(0,6)
Isa suitsetab praegu	999	(41,9)	1335	(56,0)	49	(2,1)
Gaasipliit	675	(28,3)	1687	(70,8)	21	(0,9)
Puupliit	261	(11,0)	2101	(88,2)	21	(0,9)
Elektripliit	1703	(71,5)	659	(27,7)	21	(0,9)
Keskküte	1468	(61,6)	895	(37,6)	20	(0,8)
Puu-/sõeküte	650	(27,3)	1713	(71,9)	20	(0,8)
Elektriküte	543	(22,8)	1820	(76,4)	20	(0,8)
Kodutänaval sageli veoautod	986	(41,4)	1375	(57,7)	22	(0,9)

sümptom 30,9%-l, rinokonjunktiviidi esinemisel 51,1%-l ja sügeleva lööbe esinemisel 24,5%-l lastest. Seega oli iga allergiahaiguse esinemine seotud teiste allergiahaiguste esinemisega. OR viliseva hingamise ja rinokonjunktiviidi koosinemiseks oli 3,28 (95% CI 1,99–5,42), vilinatel ja sügeleva lööbel vastavalt 2,08 (1,46–2,96) ning rinokonjunktiviidil ja sügeleva lööbel 3,90 (2,51–6,05).

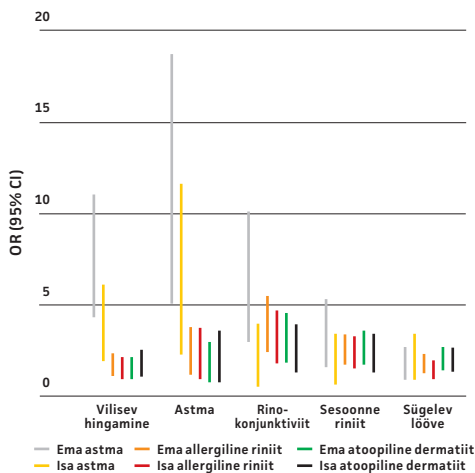
Sugu. Diagnoositud astma oli sagedam poistel, kuigi viliseva hingamise esinemissageduses olulist soolist erinevust ei ilmnenud (vt jn 2). Nimelt oli vilinakaebusega poistest saanud astma diagnoosi 29,7%, aga tüdrukutest vaid 17,6%; OR = 1,97 (1,03–3,76). Sügelevat löövet esines sagedamini tüdrukutel.

Pärilikkus. Astma, allergilise riniidi ja atoopilise dermatiidi sümptomite olulisim riskitegur oli mõne nimetatud haiguse, eriti aga sama haiguse esinemine vanemal (vt jn 3). Tugevaim oli seos ema astma ja lapse astma, eriti ema ja tütre astma vahel: kui tüdrukutel, kelle emad ei põdenud astmat, oli astma levimus 1,2%, siis astmaatikutest emade tütaridel 20%; OR = 21,4 (7,71–59,53). Kohaldamine keskkonna oluliste riskiteguritega ei muutnud oluliselt täheldatud seoseid.

Keskkond ja eluviis. Allergiahaiguste riski suurendasid vanema (eriti ema) suitsetamine, antibiootikumide ja paratsetamooli tarvitamine lapse ravimiseks ning sage kokkupuude veoautode heitgaasidega



Joonis 2. Allergiahaiguste sümptomid tüdrukutel ja poisitel: levimus ja šansisuhe (OR) koos 95% usaldusvahemikuga (CI).



Joonis 3. Laste allergiahaiguste sümptomite seos vanemate haigustega: šansisuhe (OR) koos 95% usaldusvahemikuga (CI).

(vt tabel 4). Riski vähendas üle kolme kuu kestnud rinnapiimaga toitmine. Uuritud tegureist ei mõjutanud allergiahaiguste esinemist kütmiseks ja toiduvalmistamiseks kasutatud kütus, vanemate õdedevendade olemasolu, varane lastekollektiivi minek ega koduloomad (v.a negatiivne seos kodus oleva kassi ja suvise riniidi vahel).

Emal suitsetamine lapse esimesel eluaastal ja viimase aasta jooksul olid tihedasti seotud nagu ka paratsetamooli kasutamine imikueas ja viimasel aastal, seetõttu vaatasime neid vastavalt mudelis ühise tegurina. Pärast kohandamist osutus nõrgemaks paratsetamooli kasutamise ja veoautoliikluse seos sümptomitega (vt tabel 5).

Riskitegurite mõju oli poisitele ja tüdrukutele üldiselt sarnane ning seetõttu kasutasime lõplikus mudelis suurema võimsuse huvides poisite ja tüdrukute andmeid koos (vt tabel 5). Erandina esines ainult poisitel üle kolme kuu kestnud rinnapiimaga toitmise korral harvemini astmat (OR = 0,41; 0,20–0,85) ja rinokonjunktiviiti (OR = 0,57; 0,34–0,98). Samas esines emal suitsetamise ja viliseva hingamise vahel tüdrukutel tugevam seos (OR = 2,79; 1,77–4,39) kui poisitel (OR = 1,67; 1,09–2,54) ning astmaga ilmnis seos ainult tüdrukutel (OR = 6,15; 2,04–18,58).

ARUTELU

Meie uuringu eeliseks on suur uuritavate arv ja standardse rahvusvaheliselt valideeritud meetodika kasutamine. Samas on küsitlusel põhineva levimusuuringu võimalused riskitegurite hindamisel piiratud. Sageli pole võimalik selgitada, kas uuritav tegur eelnes haigestumisele või oli sellest tingitud (nt vältimistaktika). Ka selge ajalise järgnevuse korral (pärilikkus, imikuea tegurid) on probleemiks tähelepanu ja mälu valikulisus – teatud haigusega lapse vanem märkab ja mäletab tõenäoselt paremini nende tegurite esinemist, mida ta peab lapse haigusega seotuks. Seetõttu ei saa sageli teha järeldusi leitud seoste põhjuslikkuse kohta.

Mitme allergiahaiguse sümptomid esinesid sageli koos. Seega on ühe allergiahaiguse esinemine seotud teise allergiahaiguse esinemisega. Seda seost ei saa selektada ainult atoopiaga. Varasemas uuringus Tallinna koolilastel, milles kasutasime sama küsimustikku, esines viliseva hingamise korral lastel positiivseid nahatorketest 26%-l, rinokonjunktiviidi korral 36%-l ja

Tabel 4. Allergiahaiuste sümptomite seos elustiili- ja keskkonnateguritega: soole kohandatud šansisühted

	Šansisuhe (95% usaldusvahemik)				
	Vilisev hingamine	Astma	Rinokonjunktiviit	Sesoonne riniit	Sügelev lööve
Emal kõrgharidus	0,91 (0,68–1,20)	0,85 (0,49–1,49)	0,96 (0,65–1,42)	0,83 (0,60–1,14)	0,92 (0,72–1,17)
Vanemad õed-vennad	1,11 (0,84–1,47)	1,26 (0,73–2,18)	0,85 (0,57–1,27)	1,12 (0,81–1,53)	0,97 (0,76–1,23)
Lasteed mitte < 3 a vanuses	1,15 (0,86–1,53)	1,06 (0,61–1,87)	0,76 (0,52–1,12)	0,89 (0,65–1,22)	0,88 (0,69–1,12)
Rinnapiimatoidul > 3 k	0,85 (0,65–1,11)	0,47 (0,27–0,82)	0,61 (0,42–0,89)	0,88 (0,65–1,20)	0,88 (0,69–1,11)
Kass kodu 1. eluaastal	1,05 (0,71–1,56)	0,77 (0,32–1,81)	1,08 (0,63–1,86)	1,15 (0,74–1,78)	0,98 (0,69–1,40)
Kass kodu viimasel aastal	1,08 (0,79–1,48)	0,89 (0,47–1,70)	0,78 (0,49–1,26)	0,65 (0,43–0,97)	0,92 (0,69–1,22)
Koer kodu 1. eluaastal	0,87 (0,64–1,19)	1,05 (0,58–1,89)	0,79 (0,50–1,23)	0,92 (0,65–1,30)	0,79 (0,60–1,05)
Koer kodu viimasel aastal	0,79 (0,57–1,11)	0,55 (0,27–1,13)	0,63 (0,39–1,04)	0,69 (0,47–1,02)	0,85 (0,64–1,12)
Antibiootikumid 1. eluaastal	1,70 (1,28–2,25)	2,99 (1,70–5,25)	1,42 (0,96–2,10)	1,75 (1,28–2,40)	1,61 (1,26–2,05)
Paratsetamool 1. eluaastal	1,30 (0,96–1,75)	1,96 (1,02–3,74)	1,32 (0,86–2,02)	1,44 (1,01–2,04)	1,45 (1,12–1,90)
Paratsetamool viimasel aastal	2,06 (1,28–3,31)	5,38 (1,30–22,21)	1,32 (0,74–2,34)	1,33 (0,84–2,12)	1,17 (0,83–1,64)
Emal suitsetas 1. eluaastal	1,51 (1,02–2,22)	1,74 (0, 86–3,50)	1,03 (0,57–1,87)	1,40 (0,90–2,17)	1,37 (0,97–1,93)
Emal suitsetab praegu	1,94 (1,45–2,58)	1,84 (1,06–3,20)	0,77 (0,48–1,24)	1,22 (0,86–1,72)	1,37 (1,05–1,78)
Isa suitsetab praegu	1,28 (0,97–1,68)	0,78 (0,45–1,36)	0,86 (0,58–1,28)	1,09 (0,80–1,50)	1,53 (1,20–1,94)
Gaasipliit	1,08 (0,80–1,46)	0,85 (0,46–1,57)	1,15 (0,76–1,74)	1,04 (0,74–1,46)	0,87 (0,67–1,14)
Puupliit	1,27 (0,84–1,91)	1,62 (0,78–3,36)	1,29 (0,74–2,26)	1,33 (0,85–2,10)	1,14 (0,79–1,64)
Elektripliit	1,00 (0,74–1,36)	1,40 (0,73–2,69)	0,88 (0,58–1,33)	0,98 (0,70–1,39)	1,21 (0,92–1,60)
Keskküte	0,90 (0,68–1,20)	0,71 (0,41–1,21)	0,99 (0,67–1,47)	1,16 (0,84–1,61)	0,99 (0,77–1,26)
Puu-/soeküte	1,05 (0,77–1,42)	1,56 (0,89–2,73)	1,19 (0,78–1,80)	1,05 (0,74–1,48)	1,00 (0,77–1,31)
Elektriküte	1,11 (0,80–1,52)	1,05 (0,56–1,98)	0,98 (0,62–1,54)	0,89 (0,61–1,30)	1,08 (0,82–1,42)
Kodutänaval sageli veoautod	1,30 (0,99–1,71)	0,86 (0,49–1,49)	1,29 (0,87–1,89)	1,53 (1,12–2,09)	1,29 (1,02–1,64)

Tabel 5. Allergiahaiuste sümptomite seos elustiili- ja keskkonnateguritega: kohandatud šansisühted

	Šansisuhe (95% usaldusvahemik)*				
	Vilisev hingamine	Astma	Rinokonjunktiviit	Sesoonne riniit	Sügelev lööve
Rinnapiimatoidul >3 k	0,92 (0,68–1,24)	0,49 (0,27–0,89)	0,56 (0,37–0,85)	0,84 (0,60–1,18)	0,90 (0,69–1,16)
Antibiootikumid 1. eluaastal	1,70 (1,27–2,28)	2,81 (1,57–5,05)	1,29 (0,85–1,94)	1,57 (1,12–2,19)	1,41 (1,09–1,82)
Paratsetamooli kasutamine	1,65 (0,85–3,21)	1,76 (0,41–7,46)	1,18 (0,53–2,62)	1,39 (0,69–2,80)	1,78 (1,01–3,14)
Suitsetav ema	2,11 (1,55–2,86)	2,06 (1,15–3,69)	0,73 (0,44–1,19)	1,27 (0,88–1,83)	1,36 (1,03–1,80)
Kodutänaval sageli veoautod	1,20 (0,89–1,60)	0,76 (0,43–1,36)	1,23 (0,82–1,84)	1,53 (1,10–2,13)	1,25 (0,97–1,61)

* Šansisühted on kohandatud soole ja ema allergiahaiuste ning vastastikkude tabelis olevatele keskkonnateguritele.

sügeleva lööbe korral 23%-l (16). Seega on sümptomite omavaheline seos tugevam kui seos atoopiaga. Viimastel aastatel on leitud muidki astma, allergilise riniidi ja atoopilise dermatiidi ühiseid patomehhanisme, nt filagriini geeni mutatsioonidest tingitud barjäärifunktsiooni puudulikkus (17).

Lapseas esineb astmat üldiselt poistel sagedamini kui tüdrukutel (8, 18), nii meiegi uuringus. Tegemist võib olla tõelise erinevusega haiguse levimuses, aga ka selle sagedama diagnoosimisega poistel, astmale iseloomulikku vilisevat hingamist poistel oluliselt sagedamini ei esinenud. ISAACi uuringutes Saksamaal ja Belgias leiti samuti, et sarnaste sümptomite korral on astma diagnoosimine poistel tõenäosem kui tüdrukutel (18, 19). Võimalik, et astmasündroomi fenotüüpide soolised erinevused sunnivad poiste puhul kergemini astma diagnoosile mõtlema.

Allergiahaiguste sümptomeid esines sagemini samu haigusi põdevate vanemate lastel. ISAACi uuringute riikides, kus astma levimus on suurem kui Eestis, on seos laste ja vanemate astma vahel olnud nõrgem (OR 2,6–4,1) (12). Suurbritannias leiti hiljutises uuringus vanemate ja laste astma vahel nõrgem seos kui varasemates uuringutes (20). Arvatakse, et astma sagenemine on toimunud eelkõige päriliku eelsoodumusega laste arvult – need on lapsed, kellel üks või kaks põlvkonda tagasi oleks olnud väga väike astmarisk. Oletatakse, et astma praegust sagenemist põhjustavad keskkonnategurid mõjuvad eelkõige teatud geneetilise tausta korral, mis erineb varasemate “endeemilistest” astmavormidega seotud genotüübist (1). Tugev seos vanemate ja laste astma vahel meie uuringus osutab, et uute “epideemiliste”, teiste keskkonnategurite ja spetsiifilise geneetilise taustaga seotud astma vormide osakaal on Eestis väiksem kui suurema astmalevimusega maades.

Eluviisi ja keskkonnaga seotud tegureist leidsime seose antibiootikumide ja paratsetamooli kasutamise, passiivse suitsetamise

ning veoautoliikluse sagedusega elukoha lähedal. Antibiootikumide kasutamine (eriti imikueas) on tuntud allergiahaiguste riskitegur, mida võib seostada mõjuga imiku seedetrakti mikrofloorale, aga ka sellega, et allergilistele lastele määratakse sagedamate respiratoorsete kaebuste tõttu rohkem antibiootikume. Seega võib antibiootikumide kasutamine olla infektsioonide marker. Hiljutises edasivaatavas uuringus oli antibiootikumide kasutamine esimesel eluaastal seotud atoopilise sensibiliseerumisega Eesti, mitte aga Rootsi lastel (21). Seejuures kasutati Eestis antibiootikume rohkem ja enamik lastest sai laiatoimelisi antibiootikume, samas kui Rootsis kasutati peamiselt penitsilliini, mis võib selgitada seose erinevust antibiootikumide kasutamise ja allergiahaiguse vahel Eestis ja Rootsis.

Paratsetamooli seost allergiahaigustega seletatakse eelkõige tema hingamisteede antioksidandi glutatiooni taset langetava toimega (9). Meie uuringus ei olnud seos paratsetamooli ja allergianähtude vahel enam nii väljendunud pärast kohandamist teiste oluliste riskiteguritega. On võimalik, et selles rühmas ei ole paratsetamooli kasutamine iseseisev riskitegur, vaid kaasnev tegur seoses antibiootikumide kasutamisega respiratoorsete infektsioonide korral. Võib aga ka oletada, et pered, kus püütakse kasutada vähem ravimeid, erinevad lisaks mingite muude eluviisiga seotud tegurite, nt toitumis- või koristamisharjumuste poolest, mis võib olla tegelik põhjus leitud ravimite kasutamise ja allergia vahelise seose varjus.

Kestvam toitmine rinnapiimaga oli kaitsev tegur ainult poiste puhul ja passiivne suitsetamine riskiteguriks peamiselt tüdrukutel. Arvatakse, et tüdrukud on keskkonnategurite, sealhulgas tubakasuitsu suhtes tundlikumad kui poisid (22). Uuringus Eesti täiskasvanute seas leiti sagedasi kroonilise bronhiidi nähte just naistel ja täheldati, et passiivne suitsetamine on neil oluline riskitegur (23, 24).

Märkimisväärne on, et meie uuringus ei olnud allergiahaigustega seotud mitmed arenenud tööstusriikide uuringutes leitud riski- või kaitsetegurid: vanemate õdede-vendade olemasolu, varane lastekollektiivi minek, ema haridus, toiduvalmistamiseks või kütmiseks kasutatud kütus (7, 10, 11). Järjekindlat seost ei ilmnenud koduloomade omamisega. Eri rahvastikurühmades võivad domineerida allergiahaiguste eri fenotüübid, millel on erinevad riskitegurid. Varasemas uuringus näitasime, et vilisevat hingamist kaebavatel koolilastel on Eestis atoopilist sensibiiliseerumist ja bronhide hüperreaktiivsust harvemini kui Rootsis (25). Seega võiks riskitegur, mis toimib sensibiiliseerumisele või bronhide hüperreaktiivsusele, mõjutada astmalevimust Rootsis rohkem kui Eestis.

Allergiahaiguse levimusega seostuv tegur ei pruugi olla sellega põhjuslikus seoses, vaid võib iseloomustada teatud eluviisi, mille mõni teine komponent mõjutab selle haiguse levikut. Eri rahvastikurühmades ei pruugi need tegurid olla seotud sama eluviisiga. Sõe- või puuküte vähendas allergiahaiguste riski Saksamaal (11), aga mitte meie uuringus. Võib oletada, et puuküte on meil ja Saksamaal seotud küllaltki erineva eluviisiga. Samuti ei pruugi ema haridus meil olla seotud sama eluviisiga kui tööstuslikult enam arenenud riikides.

Mitme teguri koosinemine võib nende mõju allergiahaiguste kujunemisele muuta. Tööstuslikult enam arenenud riikides vanemate õdede-vendade olemasolu või varane lastekollektiivi minek üldiselt vähendab allergiahaiguste riski (10). On leitud, et Eesti imikutel, erinevalt enam arenenud tööstusriikide lastest, koloniseerub seedetrakt kiiresti pärast sündi laktobatsillidega, mis soodustab immuunsüsteemi küpsemist ja kaitseb allergia vastu (26). Sellise tugeva immuunsüsteemi mõjutamise korral varases eas ei pruugi hilisemad mikrobiaalsed mõjutused õdede-vendade või lastekollektiivi

varase mineku näol enam olulist lisakaitset pakkuda. Samas saab just sellisel juhul riskiteguriks olla soole mikrofloorat kahjustavate antibiootikumide kasutamine.

KOKKUVÕTE JA JÄRELDUSED

Allergiahaiguste riskiteguriteks Tallinna lastel osutusid teise allergiahaiguse esinemine, sugu ja pärilikkus, keskkonnateguritest aga lühiajalisem rinnapiimaga toitmine, passiivne suitsetamine, antibiootikumide ja paratsetamooli kasutamine ning tihe veoautode liiklus elukohas. Mitmete arenenud tööstusriikide uuringutes leitud riski- või kaitsetegurite toime puudumine meie uuringus osutab, et eri rahvastikurühmades võivad allergiahaiguste riskitegurid erineda.

Haiguste riskitegurite uurimise eesmärk on eelkõige leida võimalusi nende haiguste ennetamiseks. Peraanamneesi alusel saab tuvastada vaid osa tulevastest allergikutest, seetõttu peavad ennetusmeetmed sobima kogu rahvastikule. Seega peavad nad olema ohutud, kergesti teostatavad, kõigile sobivad ja odavad. Meie uuringust tulenevad soovitusel on kooskõlas nii nende kriteeriumitega kui ka tervislike eluviiside üldiste põhimõtetega: 1) toita last rinnaga; 2) vältida passiivset suitsetamist; 3) mitte kasutada põhjendamatult laia toimespektriga antibiootikume ja 4) hoida veoautode liiklus eemal elurajoonidest. Lisaks võib olla otstarbekas piirata paratsetamooli kasutamist, kuid selle meetme tõhusus ja sobivad alternatiivid vajavad lisauurimist.

TÄNUAVALDUS

Uuring valmis Rootsi Südame- ja Kopsuühingu ning Rootsi Allergia ja Hooldusteaduste Fondi grandit toetusel. Kaja Rahu osalemine sai teoks tänu Eesti Haridus- ja Teadusministeeriumile (sihtfinantseeritav teadusteema SF0940026s07). Täname uuringus osalenud lasteasutuste meditsiinitöötajaid ja lapsevanemaid.

triine.annus@mail.ee

KIRJANDUS

1. Patino CM, Martinez FD. Interactions between genes and environment in the development of asthma. *Allergy* 2001;56:279–86.
2. Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of asthma. Maternal effects in atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 1):56–61.
3. Steinke JW, Rich SS, Borish L. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2 Suppl):S384–7.
4. Filipiak B, Heinrich J, Schafer T, et al. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany – results from the MONICA/KORA study Augsburg. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1829–38.
5. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:358–64.
6. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:233–48.
7. Björkstén B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1119–27.
8. Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, et al. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:153–9.
9. Eneli I, Sadri K, Camargo C, et al. Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest* 2005;127:604–12.
10. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:209–17.
11. von Mutius E, Illi S, Nicolai T, et al. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitisation, and bronchial responsiveness: survey of children in south Bavaria. *BMJ* 1996;312:1448–50.
12. Celedon JC, Soto-Quiros ME, Silverman EK, et al. Risk factors for childhood asthma in Costa Rica. *Chest* 2001;120:785–90.
13. Renz H, Herz U. The bidirectional capacity of bacterial antigens to modulate allergy and asthma. *Eur Respir J* 2002;19:158–71.
14. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225–32.
15. Annus T, Riikjäär MA, Rahu K, et al. Modest increase in seasonal allergic rhinitis and eczema over 8 years among Estonian schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:315–20.
16. Riikjäär MA, Annus T, Bråbäck L, et al. Similar prevalence of respiratory symptoms and atopy in Estonian schoolchildren with changing lifestyle over 4 yrs. *Eur Respir J* 2000;16:86–90.
17. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1203–9.
18. Wieringa MH, Weyler JJ, Van Bever HP, et al. Gender differences in respiratory, nasal and skin symptoms: 6–7 versus 13–14-year-old children. *Acta Paediatr* 1999;88:147–9.
19. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003;58:572–9.
20. Christie GL, McDougall CM, Helms PJ. Is the increase in asthma prevalence occurring in children without a family history of atopy? *Scott Med J* 1998;43:180–2.
21. Voor T, Julge K, Böttcher MF, et al. Atopic sensitization and atopic dermatitis in Estonian and Swedish infants. *Clin Exp Allergy* 2005;35:153–9.
22. Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits. *Thorax* 1995;50:260–4.
23. Meren M, Jannus-Prujan L, Loit HM, et al. Asthma, chronic bronchitis and respiratory symptoms among adults in Estonia according to a postal questionnaire. *Respir Med* 2001;95:954–64.
24. Larsson ML, Loit HM, Meren M, et al. Passive smoking and respiratory symptoms in the FinEsS. *Eur Respir J* 2003;21:672–6.
25. Annus T, Björkstén B, Mai XM, et al. Wheezing in relation to atopy and environmental factors in Estonian and Swedish schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1846–53.
26. Sepp E, Julge K, Vasar M, et al. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997;86:956–61.

SUMMARY

Factors related to allergic diseases in 5–8-year-old children in Tallinn

We studied the relationship of heredity and environmental factors with allergic diseases in 5–8-year-old Estonian children, using parental questionnaires (n = 2383). In Estonia, a country with a low prevalence of allergic diseases, the symptoms of these diseases were associated with other

allergic diseases, sex, parental allergic diseases, duration of breastfeeding, use of antibiotics and paracetamol, parental smoking, and truck traffic. No significant effects were found for maternal education, older siblings, early daycare attendance, or heating and cooking methods.

Luu- ja liigeseinfektsioonide tekitajad lastel

Matis Märtsen – Tallinna Lastehaigla

Võttesõnad: osteomüeliit, septiline artriit, tekitajad, ravimitundlikkus

Töö eemärgiks oli analüüsida laste luu- ja liigese põletike tekitajaid ning nende ravimitundlikkust. Analüüsiti kõiki positiivseid külve, mis olid võetud 2000. aasta jaanuarist kuni 2009. aasta augustini Tallinna Lastehaiglas hematogeensete luu- ja liigeseinfektsioonidega ravil viibinud patsientidelt. Tekitajad isoleeriti ja ravimitundlikkus määrati Põhja-Eesti Regionaalhaigla mikrobioloogia laboris. Üle aastaste laste grupis (n = 28) olid haigustekitajateks valdavalt oksatsilliinitudlikud stafülokokid (86%). Noorematel lastel isoleeriti (n = 18) stafülokokid 61%-l juhtudest. Nende seas ka üks metitsilliiniresistentne *Staphylococcus aureus*. Lisaks isoleeriti veel streptokokke, *Klebsiella oxytoca* ja *Pseudomonas aeruginosa*. Üle aastastel patsientidel on luu- ja liigeseinfektsioonide korral tõhus monoterapia oksatsilliiniga. Imikutel esinev tekitajate paljusus õigustab laiemat toimespektriga antibakteriaalset ravi.

Äge osteomüeliit ja septiline artriit on bakteriaalsed põletikud, mis lastel levivad tavaliselt hematogeenselt ja eeldavad bakteremia olemasolu. Infektsiooniväratiks võib olla kahjustunud nahk, aga ka limaskestade või nina-neelu põletikulised prot-

sessid. Vastsündinutel peetakse selleks sageli äralangemata nabakõnti või veresoonesiseid kanüüle.

Haiguskolle areneb tavaliselt esmalt pikkade toruluude metafüüsis, harvem võib primaarne kolle tekkida toruluude epifüüsis või lameluudes. Tüüpilise metafüsaarse kolde edasine levik sõltub patsiendi vanusest ja liigese tüübist. Suurematel lastel levib põletik tavaliselt Haversi ja Volkmani kanaleid kaudu luuümbrise alla, tekitades seal subperiostealse abstsessi, mis võib hiljem pehmetesse kudedesse läbi murduda. Kui luumetafüüs asub osaliselt liigeseõõne sees (eg. puusa-, põlve- ja küünarliiges), on võimalik põletiku levik otse liigesesse. Tavaliselt moodustab kasvu- ehk epifüsaarplaat ägedale infektsioonile tõkke. Erandiks on väikelapsed, kelle kasvuplaati läbivad veresooned (eg. puusaliiigeses) võivad olla infektsiooni leviku kanaliks.

Seega võib osteomüeliit teatud tingimustel levida epifüsaarsele ja/või tekitada sekundaarse septilise artriidi. Peetakse võimalikuks ka primaarset sünoovia hematogeenset infitseerumist. Ka otsene trauma, liigesesisesed süstid ja artroskoopilised protseduurid võivad olla infektsiooni allikaks sarnaselt täiskasvanutega.

Luu- ja liigeseinfektsiooni kliiniline pilt ja haiguse prognoos on viimasel sajandil suuresti muutunud. 20. sajandi esimesel poolel suri selle tõttu üle kolmandiku ravile jõudnud lastest (1), imikute suremus oli veelgi suurem (2). Antibiootikumide kasutuselevõtt vähendas suremust märkimisväärselt. Esiplaanile tõusis püüdlus vara-

jase diagnostika ja adekvaatse kirurgilise raviga hoida ära põletikulise turse survest ja haigustekitajate proteolüütiliste ensüümide toimest kasvuplaadis ja liigesekõhres kujunevaid pöördumatuid muutusi.

20. sajandi lõpul täheldati arenenud maades luu- ja liigeseinfektsioonide epidemioloogias järske nihkeid. Vähenes märgatavalt haiguse esinemissagedus, kuid suurenes selle ebatüüpiliste vormide osakaal. Sage- nenu alaaeged ja primaarselt kroonilised osteomüeliidivormid (3) võivad hoolimata väga tagasihoidlikust kliinilisest avaldumisest kutsuda hiljem esile märkimisväärsed tugiendkonna deformatsioonid (4, 5).

Suureks abiks luu- ja liigeseinfektsioonide patogeneesi mõistmisel ja nende haiguste varajases diagnostikas on olnud magnetresonantstomograafia kasutuselevõtt. Haiguskolde varajane täpne lokaliseerimine võimaldab asjakohase raviga ära hoida luukoe lagunemist ja loob eeldused patsiendi täielikuks tervistumiseks. Asjakohane ravi koosneb peaaesjalikult kaalutletud kirurgilisest ja antibakteriaalsest ravist.

Ägedatel juhtudel peaks tänapäevaste arusaamade kohaselt alustama kohe pärast diagnoosi püstitamist ja koldest külvide võtmist antibiootikumide veenisest manustamist suurtes annustes nagu sepsise korral tavaline. Ravimi valikul on oluline teada tõenäolisi haigustekitajaid ja nende ravimitundlikkust. Tekitajad on olulisel määral sõltuvuses piirkonna elanikkonna elulaadist, etnilise koosseisust, kaasnevate haiguste esinemissagedusest, aga ka vaktsineerimiste korraldusest populatsioonis. Tekitajate, eriti haiglainfektsioone tekitavate mikroobide ravimitundlikkus võib aja jooksul muutuda.

Teadaolevalt ei ole Eesti laste luu- ja liigeseinfektsioonide tekitajate ja nende ravimitundlikkuse kohta uurimusi avaldatud. Balti lastekirurgide konverentsil on esitatud ja teesidena publitseeritud ettekanne Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekirurgia osakonnas aastatel 1980–1993 osteomüeliidiga ravil viibinud patsientidelt isoleeritud haigustekitajatest ja nende ravi-

mitundlikkusest. Saadud andmete alusel andsid autorid ka soovitusel ratsionaalseks empiiriliseks antibakteriaalseks raviks (6). Leiti, et üle aasta vanustel lastel on valdavalt tekitajaks *Staphylococcus aureus* ja oksatsilliini monoterapia on võrreldes teiste kirjanduses pakutavate raviskeemidega piisavalt tõhus. Alla aastaste patsientide rühmas ei lubanud väike juhtude arv ja tekitajate paljusus selgeid järeldusi teha.

Üleilmselt muutunud haiguse epidemioloogia, aga ka muutused Eesti inimeste elulaadis (sh uute vaktsiinide kasutuselevõtt) loob vajaduse värske teabe järele. Käesoleva töö **eesmärgiks** on luu- ja liigeseinfektsioonide tekitajate ning nende ravimitundlikkuse analüüs aastatel 2000–2009 ja võrdlus 1981.–1993. aastal kogutud andmetikuga.

UURIMISMATERJAL JA -MEETODID

Tegemist oli retrospektiivne uuringuga. Vaatluse all olid 2000. aasta algusest kuni 2009. aasta augustikuuni Tallinna Lastehaiglas septiliste luu- ja liigeseinfektsioonidega statsionaarsel ravil olnud lastelt isoleeritud haigustekitajad ja nende ravimitundlikkus. Uuringusse kaasati vaid hematogeense leviku ning ägedate ja alaägedate haigusvormidega patsiendid, kellel oli tekitaja isoleeritud haiguskoldest ja/või verest. Haigustekitajad isoleeriti ja ravimitundlikkus määrati rutiinse protseduurina Põhja-Eesti Regionaalhaigla mikrobioloogia laboris.

Tulemuste analüüsimisel on kasutatud ajaloolise võrdlusrühmana andmestikku Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekirurgia osakonnas 1981.–1993. aastal septilise artriidi või osteomüeliidiga statsionaarsel ravil olnud patsientidelt haiguskoldest võetud külvidest.

Haigustekitajate jaotust vanuserühmiti võrdluses varasema materjaliga analüüsiti Fisheri täpse testi abil, kasutades Bonferroni korrektsiooni: testitulemust pidasime oluliseks juhul, kui $p < \alpha / n$, kus α on olulisusnivoo ja n on testide arv ($p < 0,05 / 4 = 0,0125$).

TULEMUSED

Uuritud ajavahemikul viibis Tallinna Lastehaiglas ägeda ja alaägeda hematogeense luu- ja liigeseinfektsiooniga ravil 78 patsienti, kellest 27 (35%) olid alla ühe aasta vanused. Alla aasta vanustest patsientidest 18 (66,6%) olid alla 3 kuu vanused. Teisel eluaastal viibis ravil 7 patsienti. Kolmandast eluaastast murdeeni oli ravil iga eluaasta kohta vaid üksikuid patsiente. Kümneaastaseid ja vanemaid lapsi oli uuritute seas 27 (35%).

Külv haiguskoldest ja/või verest võeti 62 (79%) patsiendil. Külv osutus positiivseks 46 (74% võetud külvidest) patsiendil, nende hulgas oli alla aasta vanuseid lapsi 18 (39%). Võrreldavas kontrollrühmas oli positiivseid külve 65 patsiendil, neist 12 olid alla aasta vanused (17%).

Üle aasta vanuste laste grupis 28-st isoleeritud haigustekitajast 24 juhul (86%) oli tegemist *Staphylococcus aureus*'ga. Kolmel juhul isoleeriti streptokokid ja ühel juhul leukonostokkide perekonda kuuluv tekitaja. Üle aasta vanuste laste rühmas oli 5 alaägeda osteomüeliidiga patsienti, kellest kolmel osutus külv negatiivseks, ühel patsiendil kasvas külv stafülokokk ja ühel streptokokk. Ajaloolises võrdlusrühmas oli 54-st isoleeritud haigustekitajast 51 juhul (94%) tegemist stafülokokkidega ja kolmel juhul streptokokkidega.

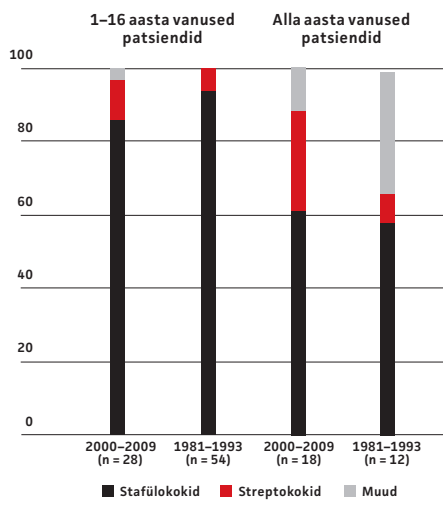
Alla aasta vanuste laste rühmas oli ainult 11 juhul 18-st isoleeritud tüvest (61%) tegemist stafülokokkidega. Neist 8 juhul oli tekitaja *Staphylococcus aureus* (ühel juhul metitsilliiniresistentne tüvi, MRSA). Patsiendil, kellel kolmes erinevas külvis isoleeriti verest MRSA, oli haiguse kulg raske ja tüsistus hiljem patoloogilise murruga. Kolmel juhul isoleeriti verest *Staphylococcus epidermidis* (2 metitsilliiniresistentset tüve, MRSE). Normaalse tundlikkusega *Staphylococcus epidermidis* isoleeriti kahes järjestikus verekülvil 4 kuu vanusel imikul, kelle haiguse kliiniline pilt ja kulg olid tüüpilised ning kellel ei diagnoositud immuunsust alla suruvaid seisundeid ega kaasnevaid haigusi.

MRSE oli isoleeritud kahe vastsündinu verest vaid ühel korral. Mõlema patsiendi haiguse kliiniline pilt oli suhteliselt tagasihoidlik ja allus hästi ravile oksatsilliiniga. Võimalik, et tegemist oli neil puhkudel kontaminatsiooniga.

Viiel lapsel isoleeriti külvidest streptokokk (kolm B-grupi ja üks A-grupi beeta-hemolüütiline ning üks *Str. pneumoniae* tüvi). Lisaks isoleeriti ühel patsiendil *Klebsiella oxytoca* ja ühel *Pseudomonas aeruginosa*. Selles vanuserühmas oli kõikidel juhtudel tegemist ägeda haigusvormiga.

Ajaloolises võrdlusrühmas isoleeriti alla aasta vanustel lastel seitsmel juhul 12-st stafülokokid ja ühel juhul *Streptococcus pyogenes* (A-grupi beeta-hemolüütiline streptokokk). Neljal juhul olid selles grupis haigustekitajaks gramnegatiivsed enterobakterid (*Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella rhinoscleromatis* ja *Enterobacter*).

Haigustekitajate jaotust vanuserühmiti ja võrdluses varasema andmestikuga illustreerib joonis 1. Nii alla aastaste kui ka vanemate laste haigustekitajate esinemissagedus võrreldes ajaloolise kontrollrühmaga



Joonis 1. Haigustekitajate jaotus vanuserühmiti ja võrdluses ajaloolise andmestikuga. Esinemissagedus on esitatud protsentides vertikaalteljel, juhtude absoluutarv (n) rühmades on antud tulpade all horisontaalteljel.

ei erine. Oluline on erinevus ($p < 0,001$) ajaloolise võrdlusmaterjali eri vanuserühmade haigustekitajate osakaalude vahel, kuid uurimismaterjalis ei ole erinevus statistiliselt oluline.

Staphylococcus aureus'e tundlikkus sagedamini määratud antibiootikumide suhtes on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 1. Peale kolme metitsilliiniresistentse tüve (MRSA ja 2 MRSEd) olid kõik isoleeritud stafülokokid tundlikud oksatsilliini suhtes. Nimeetatud resistentsed tüved olid kõik tundlikud vankomütsiini suhtes. Ajaloolises kontrollrühmas oli oksatsilliini suhtes 6 resistentset ning 3 mõõdukalt tundlikku isoleeritud stafülokokkide külvi.

Kõik isoleeritud streptokokid olid tundlikud penitsilliini suhtes. Neist ühel uurinurühmas ja ühel ajaloolises kontrollgrupis oli määratud ning osutus positiivseks ka tundlikkus oksatsilliini suhtes. Streptokokkide sugukonda kuuluval leukonostokil oli määratud tundlikkus vaid vankomütsiini suhtes ja see osutus ootuspäraselt negatiivseks, kuid empiirilise ravi oksatsilliini ja gentamütsiiniga andis kiire positiivse efekti.

Gramnegatiivsed uuringugrupi haigus-tekijad *Klebsiella oxytoca* ja *Pseudomonas*

*aeruginosa*e olid tundlikud või mõõdukalt tundlikud enamiku määratud antibiootikumide suhtes. Mõlemad tüved olid tundlikud meropeneemi suhtes. Ajaloolises võrdlusrühmas esines gramnegatiivsete enterobakteite ravimiresistentsust sagedamini. Neljast juhust kolmel oli tundlikkus gentamütsiini suhtes hea. Erandiks oli vaid ajaloolises võrdlusrühmas isoleeritud *Proteus mirabilis*'e tüvi, mis oli resistentne kõigi määratud antibiootikumide suhtes, välja arvatud mõõdukas levomütsetiinitundlikkus.

ARUTELU

Septiliste luu- ja liigesepõletike esinemissageduste muutuste analüüsimine ei olnud käesoleva uuringu eesmärk ning uuringu ülesehitus seda ei võimaldagi. Viiteid arenenud riikides kirjeldatud luu- ja liigeseinfektsioonide esinemissageduse mitmekordsele vähenemisele (3) me siiski ei täheldanud.

Märgatav on alla aasta vanustelt patsientidelt võetud positiivsete külvide osakaalu suurenemine võrreldes ajaloolise võrdlusrühmaga. Tulemust ei tohiks siiski absolutiseerida, kuna ajalooline võrdlusrühm sisaldab andmeid vaid nende patsientide

Tabel 1. Külvidest isoleeritud *Staphylococcus aureus*'e tundlikkus sagedamini kasutatavate antibiootikumide suhtes. Veergudena on igas rühmas toodud määramiste absoluutarv (n) ja resistentsete (R), mõõdukalt tundlike (MT) ja tundlike (T) tüvede osakaal protsentides

	1–16 a vanused patsiendid								Alla 1 a vanused patsiendid							
	2000.–2009. a				1981.–1993. a				2000.–2009. a				1981.–1993. a			
	n	R	MT	T	n	R	MT	T	n	R	MT	T	n	R	MT	T
Penitsilliin	23	83	0	17	37	81	8	11	7	71	0	29	5	80	20	0
Ampitsilliin					36	78	17	6					3	67	0	33
Oksatsilliin	24	0	0	100	48	10	4	85	7	14	0	86	7	14	0	86
Gentamütsiin	17	6	0	94	43	2	0	98	6	17	0	83	4			
Fusidiin	21	5	0	95	26	8	0	92	6	17	0	83	2	0	0	100
Erütromütsiin	24	8	25	67	42	21	2	76	13	8	31	62	4	25	0	75
Tetratsükliin	5	0	0	100	39	10	3	87	1	0	0	100	4	25	0	75
Doksotsükliin	5	0	0	100	27	19	11	70	2	0	0	100	5	20	20	60
Linkomütsiin	1	100	0	0	45	11	18	71					3	67	0	33
Klindamütsiin	13	8	0	92	3	33	33	33	4	0	0	100				
Tsiprofloksatsilliin	6	0	17	83					6	17	17	67				
Meropeneem	9	0	0	100					2	0	0	100				
Vankomütsiin	6	0	0	100					4	0	0	100				

kohta, kes olid ravil Tartu Ülikooli kirurgiakliinikus ning kellelt oli külv võetud haiguskoldest. Lastekliinikus ja kirurgiakliinikus konservatiivselt ravitud patsiente nimetatud andmestikku ei olnud kantud.

Ägeda luu- ja liigeseinfektsiooni kliiniline pilt ja haigustekitajate spekter sõltub patsiendi vanusest. Selget vanuselist piiri haigusvormide vahele tõmmata on keeruline.

Uurides haiguse esinemissagedust, näeme, et üle kolmandiku uuritavatest patsientidest olid imikud ja teist samapalju oli murdeeaalisi. Teisest kuni kümnennda eluaastani püsib haiguse esinemissagedus väike. Samuti algavad teisel eluaastal arengulised muutused toruluude epifüüsi verevarustuses, mis väljendub ka haiguse kliinilise pildi muutustes (7).

Piiri vanuserühmade vahele võiks tõmmata ka tunduvalt madalamale, kuna noorematel imikutel on haiguse kulg märgatavalt raskem ja tüsistuste risk suurem (8). Vastsündinutel suurendavad osteomüeliidi esinemissagedust sellele eale ainuomased haigused ja muutused organismi vastupanuvõimes (9). Ka meie uuritavatest kuni aastastest lastest koguni kaks kolmandikku olid alla kolme kuu vanused.

Ühe eluaasta vanusepiiri seadmisest gruppide vahele lähtusime mitmest aspektist. Analüüsid kolme kuu kuni ühe aasta vanustelt lastelt isoleeritud haigustekitajate spektrit, leidsime, et see sarnanes pigem vastsündinute kui suuremate laste omaga (5-st positiivsest külvist ainult kahel oli tekitajaks *Staphylococcus aureus*). Ühe aasta vanusepiiri rühmade vahel oli kasutatud ka ajaloolises võrdlusmaterjalis.

Kuna retrospektiivne uuring ei võimalda alati septilist artriiti ja ägedat osteomüeliiti täpselt eristada, analüüsisime nende tekitajaid koos. Arvatakse isegi, et tegemist on sama haiguse eri väljendusvormiga (10) ja nende haigustekitajate spekter on sarnane (11).

Haigustekitajate jaotus vanuserühmiti pole aja jooksul muutunud. Haigustekitajateks olid kõikides gruppides enamikul

juhtudel stafülokokid. Eriti silmatorkav on see vanemate laste hulgas, kus lisaks stafülokokkidele isoleeriti vaid üksikutel juhtudel streptokokke. Leukonostok luupõletiku tekitajana oli pigem kasuistika kui eraldi analüüsimist vääriv nähtus. *Staphylococcus aureus*'e sage esinemine osteomüeliidi tekitajana on tõenäoliselt seotud tema koagulaasi produktsiooniga. Nagu eespool kirjeldatud, on tegemist baktereerimiat eeldava hematogeense haigusega, mille puhul algkolle tekib tüüpiliselt pikkade toruluude metafüüsis. Kasvava luu metafüüsi on hea verevarustusega piirkond. Seal hargnevad diafüüsaarselt luuüdikanalisse sisenevad toitesooneid kapillaarideks, mille kaudu varustatakse verrega luu kasvuplaati. Kuna metafüüsaarsetes kapillaarides on verevool suhteliselt aeglane, on võimalik koagulaasi mõjul veenulites trombide teke ning abstsessi formeerumine.

Alla aastastel lastel leiti vähemalt kolmandikul juhtudest teine haigustekitaja peale stafülokokki. Eriti selgelt väljendus selline erinevus vanemate laste haigustekitajatest ajaloolises võrdlusrühmas, kuid trend püsis ka tänapäevases uuringurühmas. Lisaks streptokokkidele esines alla aastaste patsientide haigustekitajate hulgas märkimisväärselt sagedasti gramnegatiivseid enterobaktereid, mida peetakse haiglainfektsioonide tekitajateks sünnitus- ja vastsündinute osakondades.

Üllatusena ei isoleeritud uuritavalt ega ajaloolise võrdlusgrupi haigetelt *Haemophilus influenzae*'t, mida peetakse alla 2aastastel lastel sagedaseks liigese- ja luupõletiku tekitajaks (12). Võimalik, et tegemist on viimastel aastatel ka Eestis elluviidava vaksineerimise soodsa mõjuga (13). Suure tõenäosusega võib olla probleemiks selle haigustekitaja nõudlikkus külviks kasutatavate söötmete suhtes. Sellisele võimalusele viitab ka väljakasvuta külvide märkimisväärt hulk. Kahjuks ei saa teha mingeid oletusi trendi kohta, kuna ei ole teada väljakasvuta külvide hulk ajaloolises võrdlusrühmas.

Kirjanduse andmetel kasvab MRSA osakaal ka mittenosokomiaalsete luu- ja liigeseinfektsioonide tekitajate hulgas alarmeerivalt, ulatudes USAs mõnes keskuses isegi kuni 23–41%-ni isoleeritud tüvedest (14). Sellise infektsiooni ravi on tunduvalt keerukam, kallim ja tüsistustealtim. Meie uuritud haigetelt oli isoleeritud vaid üks metitsilliiniresistentne tüvi (MRSA).

See tulemus on rõõmustav ja vastab MRSA esinemissagedusele rahvastikus (15). Nagu näha, on meil metitsilliiniresistentsete tüvede esinemissagedus tunduvalt väiksem kui enamikus Euroopa riikides (sh Läti ja Leedu) ning läheneb põhjamaade eriti väikesetele näitajatele. Samuti ei ole meil leitud vankomütsiiniresistentset MRSA tüve.

Võrreldes ajaloolise rühmaga leiame sealt oksatsilliini suhtes resistentsust ja vaid mõõdukat tundlikkust märksa sagedamini. Stafülokokkide tundlikkus oksatsilliini suhtes on suurenenud siiski näiliselt. Olulist rolli mängib siin tõenäoliselt määramismetoodika muutumine. Ajaloolise võrdlusrühma haigetel on kasutatud vaid disk-difusiooni meetodit, mille puhul uuringu tulemus sõltub lisaks mikroobi omadustele ka määramiseks kasutatud ketta omadustest. Tähelepanuväärne on, et mõõdukalt tundlikke ja resistentsid tüvesid esineb ajaloolises võrdlusrühmas periooditi. Võimalik, et tegemist oli antibiootikumi difusiooni häirega ehk praakide ketastega. Tänapäeval põhineb metitsilliiniresistentsuse tõestamine lisaks minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni määramisele ka tekitaja *mecA* geenini olemasolu hindamisel (16).

Septilise luu- ja liigeseinfektsiooni ravi peaks ägedatel juhtudel alustatama kohe diagnoosi püstitamise ja külvide võtmise järel. Ravi võib hiljem vajaduse korral korrigeerida, lähtudes külvide tulemustest. Erinevates käsiraamatutes soovitatakse mitmeid empiirilise ravi skeeme, lähtudes patsiendi vanusest ja riskiteguritest. Soovitus ravida üle 3aastaseid lapsi oksatsilliini monoterapiaga (17) sobib hästi kokku meie uuringu tulemustega. Meie uuringu andmetel võiks see vanusepiir olla

isegi madalamal. Mitmetes käsiraamatutes soovitatakse alustada ravi klindamütsiiniga (vanemates linkomütsiiniga), mille põhjenduseks tuuakse nende antibiootikumide tunduvalt suurem luu ja vereseerumi kontsentratsioonide suhe võrreldes teiste antibiootikumidega. Viimast on näidatud eksperimentaalse stafülokokkilise osteomüeliidi mudelil, kuid kliinilist efekti ei ole tõestatud (18). Lisaks esineb meie uuringu andmetel klindamütsiini suhtes võrreldes oksatsilliiniga rohkem resistentsid haigustekitajaid ning seetõttu kasutame seda ravimit ainult tundlikkuse kinnitamise järel hiljem suu kaudu. Soovitus kombineerida noorematel patsientidel oksatsilliini gentamütsiiniga ja hemofiiluse vastu vaktsineerimata patsientidel kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidega ei leia meie uuringus seoses juhtude väikese arvuga kinnitust, kuid igapäevases praktikas oleme seda soovitus järginud.

KOKKUVÕTE JA JÄRELDUSED

Soovitus alustada üle aasta vanuste laste septiliste luu- ja liigese põletike ravi oksatsilliiniga on endiselt asjakohane. Alla aastaste laste puhul ei saa meie uuringu andmetele toetudes üheseid juhtnööre anda. Raviarst peaks imikule empiirilise antibakteriaalse ravi määramisel arvestama haige üldseisundi raskust ning vastsündinute ja sünnitusosakondade haiglainfektsioonide võimalikke tekitajaid ja nende ravimitundlikkust. Luu- ja liigeseinfektsioonide ravi seisukohalt on eriti oluline jälgida muutusi *Staphylococcus aureus*'e antibiootikumitundlikkuses. Eelöeldud arvestades peaksid ravi määravale arstile olema kättesaadavad ja abiks infektsioonikontrolli teenistuse seireportid.

TÄNUAVALDUS

Suur tänu prof Irja Lutsarile, dr Mari-Liis Ilmojale, dr Kaie Pruunsillale, hr Mait Raagile ja dr Mari Taalile väärtuslike nõuannete ja abi eest käskkirja ettevalmistamisel.

matis@lastehaigla.ee

KIRJANDUS

- White M, Dennyson WM. Acute haematogenous osteomyelitis in childhood. *J Bone Joint Surg* 1952;34B:608–23.
- Green WT, Shannon JG. Osteomyelitis in infants: a disease different from osteomyelitis in older children. *Arch Surg* 1936;32:462–93.
- Blyth M, Craigen M, Bennet GC. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg* 2001;83B:99–102.
- González-López JL, Soletto-Martín FJ, Cubillo-Martín A, et al. Subacute osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop* 2001;10:101–4.
- Piddo C, Reed MH, Black GB. Premature epiphyseal fusion and degenerative arthritis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiology* 2000;29:94–6.
- Märtson M, Kurg R, Reino U. Antimicrobial Treatment of Acute Haematogenous Osteomyelitis. Proceedings of the 4th Conference of the Baltic Association of Paediatric Surgeons 1996 Sep 12-14. Kaunas, Lithuania
- Perlman MH, Patzakis MJ, Kumar PJ, et al. The incidence of joint involvement with adjacent osteomyelitis in pediatric patients. *Journal of Pediatr Orthop* 2000;20:40–3.
- Bergdahl S, Ekengren K, Eriksson M. Neonatal haematogenous osteomyelitis: risk factors for long-term sequelae. *J Pediatr Orthop* 1985;5:564–82.
- Knudsen CJM, Hoffman EB. Neonatal osteomyelitis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1990;72:846–51.
- Alderson M, Speers D, Emslie K, et al. Acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis – a single disease. *J Bone Joint Surg [Br]* 1986;68-B:268–74.
- Stott NS. Paediatric bone and joint infection. *J Orthop Surg* 2001;1:83–90.
- Schwartz RH, Reing CM. Acute hematogenous osteomyelitis secondary to *Hemophilus influenzae*. *J Pediatr Orthop* 1981;1:385–9.
- Peltola H, Kallio MJ, Unkila-Kallio L. Reduced incidence of septic arthritis in children by *Haemophilus influenzae* type-b vaccination. Implications for treatment. *J Bone Joint Surg [Br]* 1998;80:471–3.
- Kocher MS, Sucato DJ. What's new in pediatric orthopaedics. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88:1412–21.
- EARSS: The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (<http://www.rivm.nl/earss/>)
- Karki T. Ravimiresistentsus Eestis. *Eesti Arst* 2004;83(4):220–4.
- Copley L. Infections of the musculoskeletal system. In: Herring JA ed. *Tachdjians's Pediatric Orthopaedics*. 4th ed. W.B.Saunders Company; 2008. p. 2089–155.
- Mader JT, Landon GC, Calhoun J. Antimicrobial treatment of osteomyelitis. *Clin Orthop* 1993;295:87–95.

SUMMARY

Causative organisms of bone and joint infections in childhood

THE AIM of the study was to analyse contemporary data about the pathogens of skeletal infections.

MATERIAL AND METHODS. All positive yields isolated from patients with haematogenous bone and joint infections treated in Tallinn Children's Hospital from January 2000 to August 2009 were included. Reports on antibiotic susceptibility were obtained from the microbiological laboratory of North Estonian Regional Hospital.

RESULTS. In the group of older children (n = 28) staphylococci were predominantly

(86%) the causative organisms with good susceptibility to oxacillin. From younger patients (n = 18) staphylococci were isolated in 61% of the cases. Among them was one methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Streptococci, *Klebsiella oxytoca* and *Pseudomonas aeruginosae* were isolated as well.

CONCLUSION. Oxacillin monotherapy for acute bone and joint infections seems to be still effective treatment for patients older than 1 year. The variety of pathogens in infants advocates usage of wide spectrum antibiotics.

Kawasaki haigus Eestis aastatel 2002–2007

Mari Laan¹, Silvi Plado¹, Mari-Liis Uudelepp²,
Tiiu Jalas¹, Eda Tamm² –

¹Tallinna Lastehaigla, ²TÜ Kliinikumi lastekliinik

Võtmesõnad: Kawasaki haigus, diagnoosimine, ravi, haigusjuhud Eestis

Kawasaki haigus (KH) on tundmatu etioloogiaga vaskuliit, mis esineb peamiselt alla 5aastastel lastel. Haiguse diagnoosimise aluseks on tüüpiline kliiniline pilt koos lisasümptomite ning südame pürgarterite kahjustusega. Artiklis käsitletakse KH epidemioloogilisi aspekte, diagnostikat ja raviküsimusi ning tuuakse ära Eestis aastatel 2002–2007 Tallinna Lastehaiglas ja TÜ Kliinikumi lastekliinikus diagnoositud haigusjuhtude analüüs.

Kawasaki haigus (KH) on tundmatu etioloogiaga äge iseparanev vaskuliit, mis võib avalduda igas vanuses lastel. Siiski on teada, et 90% haigestunudest on vanuses 6 kuud kuni 5 aastat (1, 2). Esimesena kirjeldas haigust 1967. a Tomisiaki Kawasaki kui limaskesta-naha-lümfisõlmede sündroomi (3). Alates sellest ajast on haigust kirjeldatud kõigil kontinentidel, ta on vaskuliitide esinemissageduselt teisel kohal hemorraagilise vaskuliidi järel (1). Kõige rohkem on KHd uuritud Jaapanis, kus alates 1970. aastast avaldatakse iga 2 aasta järel KH kohta uued andmed. Viimased publitseeritud andmed käsitlevad ajavahemikku 2005–2006 ning iga-aastane haigestumus

kogu Jaapani rahvastikus on 184,6 juhtu 100 000 inimese kohta (4). Esinemissageduseks < 5aastastel lastel Jaapanis antakse 112 juhtu (5); USAs eri andmetel 17,1–21,7 (6); Inglismaal 8,39; Taanis 4,5–5,0 (7); Soomes 7,2 (8) juhtu 100 000 alla 5 a lapse kohta. Aastate jooksul on tähelestatav haigestumuse sagenemine (5–7). Andmed haiguse esinemissageduse kohta Eestis puuduvad.

Haiguse etioloogia on ebaselge, kõige rohkem on siiani toetust leidnud infektsiooniteooria, kuid kõik katsed leida võimalikku tekitajat, on ebaõnnestunud. Samuti on haiguse teket ja kulgu püütud selgitada erinevate autoimmuunsete mehhanismidega, geneetilise eelsoodumusega, superantigeeni teooriaga, kuid ühte kindlat mehhanismi siiani leitud pole. Patogeneetiliselt on tegemist generaliseerunud süsteemse vaskuliidiga ning veresoonte kahjustus võib tekkida kogu organismis, kuid kõige sagedamini kahjustuvad südame pürgarterid. Veresoonte kahjustuse morfogeneesis on kirjeldatud 5 staadiumi: endoteeli degeneratsioon ja veresoonte läbilaskvuse suurenemine; veresoone vahekesta turse ja degeneratsioon; nekrotiseeriv panarteriit; granulatsiooni teke ja armi kujunemine (9).

Peamiseks probleemiks Kawasaki haiguse korral on südamekahjustuse kujunemine 15–25%-l ravimata juhtudest. USAs on KH sagedasim omandatud südamepatoloogia põhjus lapseas (10). Samuti on teada, et enamik surma põhjustest KH korral on seotud kahjustusega südame pürgarterites. Ohtlikumaks peetakse 15.–45. päeva alates

palaviku tekkest, kuid sageli on noorte inimeste müokardiinfarkti põhjuseks aastaid tagasi ravimata jäänud KH (11). Südamekahjustuse võib jagada varaseks (kuni 10 päeva haiguse algusest) ja hiliseks faasiks. Varase kahjustuse korral kujuneb koronaarteriit (46%), pärgarterite aneurüsmid (27%), müoperikardiit (20%), valvuliit (1%). Hiline kahjustus viib veresoonte ja müokardi armistumise ja fibroosini, arterite ahendamiseni, varase ateroskleroosilise protsessi kujunemiseni, trombid tekkeni, väljakujunenud aneurüsmi ruptuurini. Kujuneb välja aordi või mitraalklapi puudulikkus, tekivad ventrikulaarsed rütmihäired ning suureneb äkksurma oht. On leitud, et muutused koronaarides võivad esineda isegi siis, kui haiguse varases faasis nende kahjustust ei diagnoositud. KH korral kujunevat endoteeli düsfunktsiooni püütakse järjest rohkem seostada varajase ateroskleroosiga, kuid siiani pole veel veenvaid tõendeid saadud. Samas on KH esmasest kirjeldusest möödas veidi üle 40 aasta ning esimesed patsiendid alles hakkavad jõudma vanusesse, kui ateroskleroos tavaliselt hakkab kliiniliselt väljenduma. (11). Haiguse diagnoosimine toimub peamiselt tüüpilise kliinilise pildi, haiguse faasidena kulu ning vere kõrgete põletikunäitajate alusel. Klassikalist KHd võib diagnoosida, kui alla 5aastasel lapsel on üle 5 päeva kestnud **febrilne palavik** ja esinevad 4 või 5 järgnevatest põhisümptomitest: **kahepoolne**

Tabel 1. KH diagnostilised kriteeriumid

Febrilne palavik > 5 päeva JA 4–5 järgnevat sümptomit	
1. Konjunktiviit	kahepoolne, mittemädane
2. Suu limaskesta muutused	lõhenenud punetavad huuled, maasikakeel, neelu hüperemia
3. Kaela lümfisõlmede suurenemine	vähemalt 1 lümfisõlm > 1,5 cm
4. Lööve	kehatüvel ja polümorfne makulopapuloosne
5. Muutused jäsemel	käe- ja jalalabade erüteem ning turse ja/või ketendus
VÕI	
3 sümptomit ja südame pärgarterite kahjustus	

mittemädane konjunktiviit, suu limaskesta muutused, kaela lümfisõlmede enamasti ühepoolne suurenemine, punetus ja turse jalalabadel-peopesadel ning polümorfne makulopapuloosne lööve (vt tabel 1). Oluline on märkida, et kõik 5 põhisümptomit ei pea esinema ühel ajal, vaid võivad aja jooksul lisanduda ning seetõttu võib diagnoosimine hilineda. Keerulisem on olukord, kui esineb atüüpiline ehk mittetäielik KH: sellisel juhul on diagnoosi püstitamiseks vajalik vähemalt 2 põhisümptomi esinemine koos koronaarterite kahjustusega või tüüpiliste lisasümptomite esinemine ning muutused laboratoorses analüüsis (kõrge CRV ja SR) (vt tabel 2). Diagnoosi püstitamisel on

Tabel 2. KH võimalikud kliinilis-laboratoorsed atüüpilised sümptomid

Kliinilised sümptomid	
1.	Seedetrakti vaevused: diarröa, oksendamine, kõhuvalu, sapipõie hüdrops, maksa funktsioonihäired
2.	Luu- ja liigesüsteem: artriit, artralgia
3.	Südame ja veresoonte poolsed: müokardiit, perikardiit, klapi puudulikkus, koronaaride kahjustus, aneurüsmid teistes keskmise suurusega arterites, Raynaud' fenomen, perifeerne gangreen
4.	Kesk-närvisüsteem: aseptiline meningiit, neurosensoorne kuulmislanguus, väga väljendunud ärritatavus
5.	Erituselundid: uretriit
6.	Muud: eesmine uveiid, TBC vaktsinatsioonikoha punetus, ketendav lööve nahavoltides
Laboratoorsed sümptomid	
1.	Leukotsütoos, neutrofiiloo ja noorte vormide esinemine
2.	SR ja CRV kiirenemine
3.	Aneemia
4.	Trombotsütoos alates 2. haigusnädalast
5.	Plasma lipiidide häired
6.	Transaminaaside ja GGT tõus
7.	Hüpoalbumineemia
8.	Hüponatreemia
9.	Pleotsütoos tserebrospinaalses vedelikus
10.	Püuuria
11.	Leukotsütoos liigesevedelikus

oluliseks abivahendiks ehokardiograafia, mida tuleb teha korduvalt ning soovitatavalt kogenud spetsialisti poolt. Kindlasti on vaja mõõta koronaaride läbimõõd, arvestades kehapindala. Esimene uuring tuleb teha kohe, kui kliiniliselt tekib KH-kahtlus. Tavalise kuluga KH korral tuleks ehokardiograafia teha diagnoosi püstitamisel ning 2., 6. ja 8. nädalal haiguse algusest.

Sagedamini on vaja uuringut korrata suure riskiga patsientidel (püsiv febrilsetes väärtustes palavik, koronaaride kahjustus juba diagnoosimisel, vatsakeste düsfunktsiooni, perikardi efusiooni või südameklapi puudulikkuse korral). Isegi juhul kui koronaararterite kahjustust ei leita, on vaja teha ehhoardiograafiline uuring 8. nädalal haiguse algusest, kuna muutused võivad olla jäänud varem avastamata.

Diferentsiaaldiagnostika toimub erinevate infektsioonide (enteroviirusinfektsioon, mononukleoosi sündroom, sarlakid, leptospiroos jt), autoimmuunsete haiguste ning ülitundlikkusreaktsioonide (eriti antibiootikumidele) välistamise teel (1, 10).

KH ravi peamine eesmärk on võimalikult kiiresti peatada koronaaride kahjustus, et vältida hilisemate tüsistuste teket. Kui algul kasutati KH ravivaid aspiriini, siis kujunes 50%-l haigetest välja koronaaride ulatuslik kahjustus keskmiselt 9,5. päevaks haiguse algusest (11). Paljud uuringud on näidanud, et intravenoosse immuunglobuliini (IVIG) kasutusele võtmine haiguse ägedas faasis on oluliselt vähendanud koronaaride kahjustuse kujunemist, samas on ebaselge selle ravimi toimemehhanism KH puhul (10). Praegusajal kasutatakse haiguse ägedas faasis kõrgdoosis aspiriini 80–100 mg/kg/die jagatuna 4 annuseks paralleelselt IVIG manustamisega. Kõrgdoosis aspiriini tuleks

Ameerika südameassotsiatsiooni juhtnõu-ride järgi anda seni, kuni palaviku taandumisest on möödas 48–72 tundi, ning edasi jätkata annuses 3–5 mg/kg/die ühekordse annusena 6–8 nädala vältel. Mõningatel juhtudel on vaja jätkata aspiriinravi isegi kuni 6 kuud (vt tabel 3). IVIG-ravi on vaja alustada kohe haiguse diagnoosimisel, optimaalne aeg selleks on 5.–10. haiguspäevani. Uuringud on näidanud, et liiga varane IVIG manustamine (enne 5. haiguspäeva) ei ole tõhusam koronaararterite kahjustuse preventtsioonis, kui 5.–7. päeval manustatud ravim, samas võib olla vajadus annustada korduvaid doose (10). Puudub ühtne seisukoht immuunglobuliini manustamise otstarbekuse üle pärast 10. haiguspäeva juhtudel, kui KH on diagnoositud hilinenult. Siiski soovitatakse seda teha patsientidele, kellel püsivad haiguse aktiivse faasi tunnused ja/või on välja kujunenud südame pärgarterite aneurüsmid. Viimastel aastatel on ravijuhendites kõige enam soovitatud ja kasutatud leidnud IVIG doos 2 g/kg/die ühekordse intravenoosse infusioonina (10). Jaapanis ravitakse 86% haigetest IVIGga ning 68% nendest saavad ühekordse ülekanadena annuse 2 g/kg/die (11). USAs soovitatakse IVIG-ravi kasutada kõikidel patsientidel ning see on osutunud ka kulutõhusaks (10). 5%-l haigetest võivad vaatamata õigeaegsele ja adekvaatsel ravile

Tabel 3. Kokkuvõtte Ameerika südameassotsiatsiooni juhtnõu-ridest KH-haigete raviks ja hilisemaks jälgimiseks, lähtudes südamekahjustuse olemasolust (10)

Seisundi hinnang	Rakendatav ravi	Edasine jälgimine
I. Südamekahjustust ei ole	IVIG Aspiriin, 6–8 nädalat	Kardioloog 5 aasta järel
II. Mööduv koronaararterite laienemine 6 nädala jooksul	IVIG Aspiriin, 6–8 nädalat	Kardioloog 3 aasta järel
III. Väikesed-keskmised (3–5 mm) koronaararteri aneurüsmid	IVIG Aspiriin, vähemalt 8 nädalat, edasi kuni aneurüsmide regressioonini	Kardioloog 1 kord aastas, vajaduse korral koormustest 2 a järel, angiograafia
IV. Suured (> 6 mm) aneurüsmid ja kobaraneurüsmid ilma obstruktsioonita	IVIG Aspiriin, vähemalt 8 nädalat Pikaajaline antikoagulantravi	Kardioloog 2 korda aastas, angiograafia 6–12 kuu möödumisel haigestumisest, koormustest 1 kord aastas
V. Koronaararteri aneurüsmid obstruktsiooniga	IVIG Aspiriin, pikaajaliselt Antikoagulantravi Vajaduse korral β-blokaatorid Operatiivne ravi	Kardioloog 2 korda aastas, angiograafia 6–12 kuu möödumisel haigestumisest, koormustest 1 kord aastas

siiski välja kujuneda püsivad või mööduvad koronaarterite muutused ning 1%-l ka suured aneurüsmid. (10). IVIG-resistentsete haigusjuhtude ravis puuduvad ühtsed seisukohad ning ravis on kasutatud korduvaid IVIG ülekandeid, hormoonravi ning bioloogilist ravi (infiximab). Tromboosi kujunemisel kasutatakse antitrombootilist ravi (10).

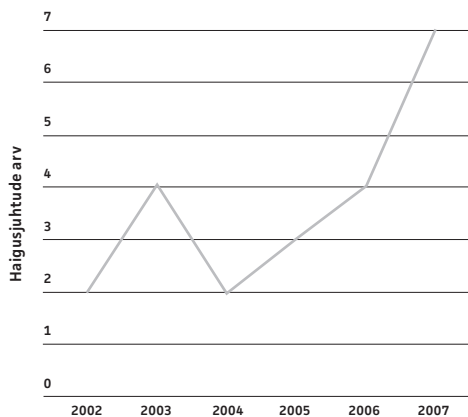
KH ja IVIG manustamise järel on soovitatav plaanilised vaksineerimised edasi lükata vähemalt 3 kuuks (1), USA juhtnõride järgi ei ole soovitatav elusvaktsiine teha isegi 11 kuu jooksul haigestumisest (10).

Kõik KH läbipõdenud patsiendid jäävad kardioloogi jälgimisele ka järgnevateks aastateks, isegi kogu eluks. Ameerika südameassotsiatsioon on välja töötanud skeemi nende haigete edasiseks jälgimiseks (vt tabel 3) (10).

Eesti KH-uuringu **eesmärgiks** oli kirjeldada KH esinemist, diagnostikat, kulgu ja ravitulemusi Tallinna Lastehaiglas ja TÜ Kliinikumi lastekliinikus.

UURIMISALUSED JA -MEETODID

Retrospektiivse uuringu käigus analüüsiti ajavahemikul 01.01.2002 kuni 31.12.2007 Tallinna Lastehaiglas ja Tartu Ülikooli Lastekliinikusse KHga hospitaliseeritud laste haiguslugusid.

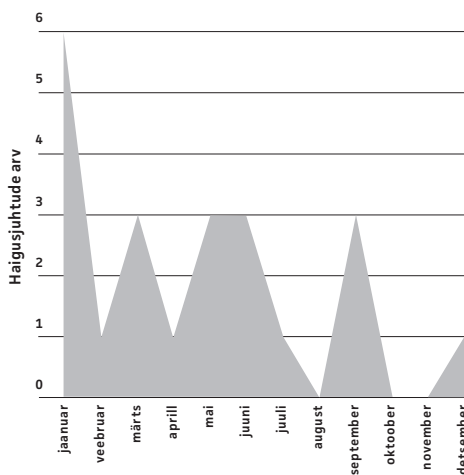


Joonis 1. Kawasaki haiguse juhtude arv aastate kaupa.

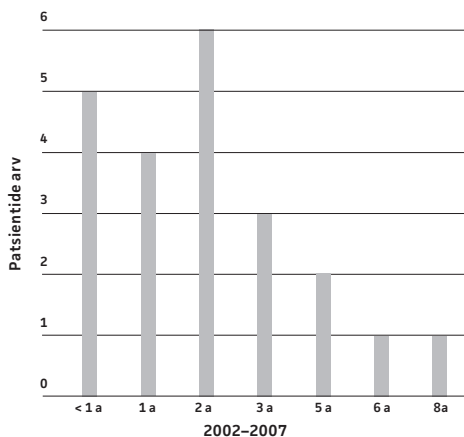
TULEMUSED

Aastatel 2002–2007 hospitaliseeriti Tallinna ja Tartu lastehaiglatesse 22 last, kelle lõplikuks kliiniliseks diagnoosiks oli KH. Haigete hospitaliseerimine aastate kaupa on esitatud joonisel 1 ning kuude kaupa joonisel 2. Lapsed haigestusid vanuses 2,5 kuud kuni 8 aastat (vt jn 3), keskmine vanus oli 2 a 10 kuud. Poisse oli 12 ja tüdrukuid 10.

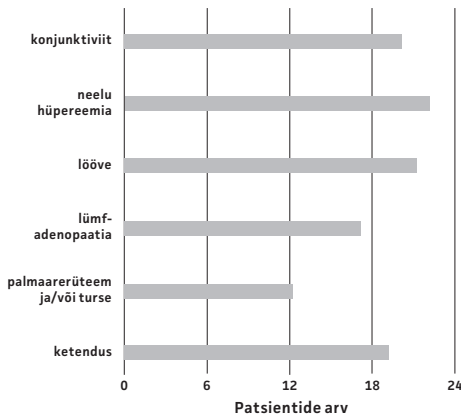
Kliiniline leid: põhisümptom palavik esines kõigil lastel kestusega 5 päevast kuni



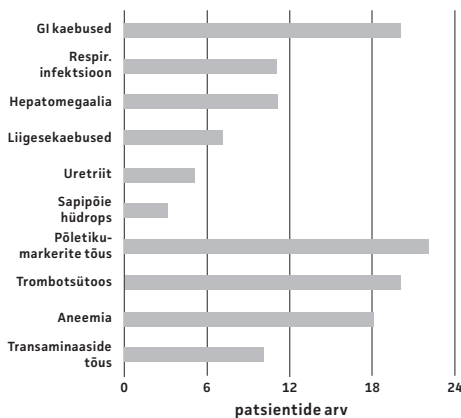
Joonis 2. Haigusjuhtude esinemine kuude kaupa.



Joonis 3. Patsientide vanuseline struktuur.



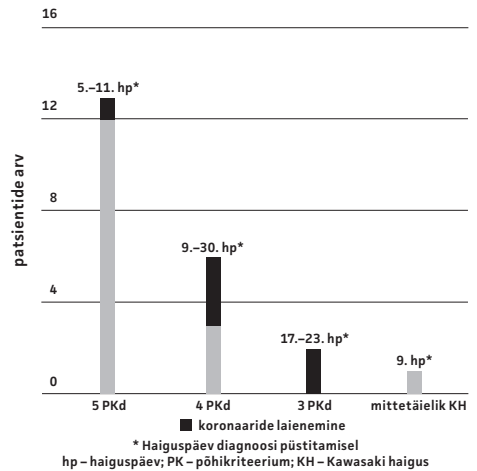
Joonis 4. Kawasaki haiguse põhisümptomite esinemine.



Joonis 5. Kawasaki haiguse lisasümptomite esinemine.

24 päevani, keskmiselt 10 päeva. Põhija lisasümptomite esinemine on toodud joonisel 4 ja 5. Diagnoosi püstitamise aeg ja diagnoosikriteeriumide täitmine on toodud joonisel 6.

Südamekahjustuse esinemine: 16 lapsel oli diagnoositud südamekahjustust, mis oli väljendunud järgmiselt: koronaararterite laienemine (max 6 mm) 6 lapsel, koronaararterite aneurüsmid kujunesid välja 2-l, perikardiiti diagnoositi 9-l, müokardiiti 5-l ja mitraalklapi prolapsi 2 lapsel. Rütmihäireid fikseeriti 2 lapsel. 2 lapsel diagnoositi südamekahjustus hiljem kui 1 kuu haiguse algusest ning südamekahjustust ei diagnoositud 6 lapsel.



Joonis 6. Diagnostikakriteeriumide täitmine.

Ravi: IVIG-ravi sai 21 last. Ka IVIG-ravi kasutamisel oli erinevaid skeeme: annuses 2 g/kg/die ühekordse ülekandena sai 14 last; 1 g/kg/die kahekordse ülekandena 5 last; 1 g/kg/die ühekordse ülekandena 1 laps ning 500 mg/kg/die 4 päeva jooksul 1 laps. Teistkordset IVIG-dooši vajab 1 laps, glükokortikoidide ei saanud ükski laps.

Aspiriinravi alustati 21 lapsel, kuid aldoosis esines mõningaid erinevusi: 80–100 mg/kg/die sai 15 last ning 37–80 mg/kg/die 6 last. Kõrgdoosis ravi lõpetati 1–3 päeva pärast palaviku taandumist või 13.–15. haiguspäeval. Säilitusdoosi 3–5 mg/kg/die said kõik lapsed keskmiselt 6–8 nädalat.

Patsientide järelkontroll: kõik lapsed jäid kardioloogi edasisele jälgimisele. Südameuuringud 3 kuu jooksul haigestumise algusest läbis 77% lastest; 3–12 kuu jooksul 59% lastest ning vähemalt 1 a möödudes 36% lastest.

ARUTELU

5 aasta jooksul diagnoositi Tallinna ja Tartu lastehaiglates kokku 22 KH-juhtu. Haiguse esinemissagedus Eestis ei ole teada. Kuigi võib oletada, et kõik KH-patsiendid viibisid ravil ainult nendes kahes kõrgema etapi raviastutuses, ei ole retrospektiivse uuringu

kavandi tõttu esinemissagedust välja arvatatud. Ligikaudseid arvutusi tehes saime haigestumiseks 4,7 juhtu 100 000 lapse kohta, mis on sarnane Põhjamaade haigestumusega (7, 8). Haiguse esinemist on täheldatud rohkem kevadtalvisel perioodil (2), sarnane sesoonsus esines ka meie uuringurühmas. Nii nagu mujal maailmas haigestuvad ka Eestis väikelapsed vanuses < 5 aastat ning poisid veidi sagedamini kui tüdrukud (1, 4, 10). Ka meie haigetest oli 20 last vanuses alla 5 eluaastat. Meie väikest haigete arvu silmas pidades oli meil ka alla üheaastaste haigete laste arv suhteliselt suur. Kogu maailmas näitab KH esinemissagedus kasvutendentsi (4, 5, 7), ka meil diagnoositi 2007. aastal 7 haigusjuhtu võrreldes 2 haigusjuhuga 2002. aastal. Tõenäoliselt võib pigem tegemist olla haiguse diagnoosimise paranemisega.

KH diagnoosimise aluseks on mitmete kliinilis-laboratoorse sümptomite koeksisteerimine. Kirjanduses on näidatud, et KH diagnoosimise edukus sõltub paljuski arstkonna teadmistest sündroomi olemasolu ja kliinilise pildi varieeruvuse kohta (1, 10, 11). Febriilne palavik > 5 päeva esines kõigil meie haigetest, samuti oli kõigil suuõõne ja neelu hüperemia väljendunud. Lisasümptomitest esines kõigil haigetel põletikumarkerite tõus ning erinevad seedetraktikaebused. Ka meie andmetest ilmneb, et diagnoosi püstitamine ei ole alati kerge. Viimasel ajal pööratakse kirjanduses rohkem tähelepanu just atüüpilistele haigusjuhtudele ning ligi 20% ravi saavatest haigetest on just atüüpilise KHga (10). Meie väikeses uuringurühmas oli vaid ühel juhul diagnoositud ebatüüpiline KH. Võimalik, et osal haigetel on jäänud atüüpilise kliinilise pildi tõttu ka haigus diagnoosimata. Seetõttu soovitatakse mõelda KH-le iga < 5aastase lapse puhul, kelle palavik püsib > 5 päeva ning kel esineb lööve ja/või farüngiit (10).

Südamekahjustuse diagnoosimisel peetakse väga oluliseks, et ehkardiograafilise uuringu teeks kogunud spetsialist ning et muutused koronaarides oleksid kirjeldatud nii kvalitatiivselt kui ka kvantitatiivselt (z-skoor) (10). Arvestades meie uuringu retrospektiivset kavandit, võtsime südamekahjustuse defineerimisel arvesse nii kvalitatiivsed kui ka kvantitatiivsed muutused. Z-skoori kasutusele võtmine osutus võimalikuks alles pärast vastava juhtnõõri publitseerimist ajakirjas *Pediatrics* 2004. aastal. Südamekahjustust ei diagnoositud meil 6 juhul ning see ei erine oluliselt kirjanduses publitseeritud andmetest (10, 11). Samuti ei kujunenud meie haigetel välja raskekujulist koronaararterite kahjustust, kõik muutused olid kerged või mõõdukad ning ajas positiivse kuluga. Nende muutuste selgitamiseks oli meie uuringurühmas liiga vähe andmeid.

Ka ravi seisukohad on viimaste aastate jooksul muutunud täpsemaks. Varasemas kirjanduses on esitatud nii erinevaid IVIG-kui ka aspiiriinidoose (1–3, 10), millega on ilmselt seletatavad ka erinevad raviskeemid meie patsientidel.

KH on jätkuvalt uurijate huviorbiidis üle maailma ning osa viimase aja uuringutest on pühendatud just võimalikule varasele ateroskleroosi kujunemisele KHd põdenud haigetel (10, 11). Seega vajaksid regulaarset jälgimist ka meie haiged.

KH on jätkuvalt uurijate huviorbiidis üle maailma ning osa viimase aja uuringutest on pühendatud just võimalikule varasele ateroskleroosi kujunemisele KHd põdenud haigetel (10, 11). Seega vajaksid regulaarset jälgimist ka meie haiged.

KOKKUVÕTE

1. KH diagnostika on keeruline ebatüüpilistel juhtudel ning haiguse õigeaegseks diagnoosimiseks on vaja tunda selle haiguse laia kliinilis-laboratoorset spektrit ning mõelda haiguse esinemisele > 5päevase palaviku ja/või lööbe korral < 5aastasel lapsel.
2. KHd põdenud lapsed vajaksid regulaarsemat ja pikaajalisemat jälgimist võimaliku hilisema südamekahjustuse arenemise suhtes.

Maril.Laan@lastehaigla.ee

KIRJANDUS

1. Brogan PA, Bose A, Burgner D, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286–90.
2. Kao AS, Getis A, Brodine S, Burns JC. Spatial and temporal clustering of Kawasaki syndrome cases. *Pediatric Infect Dis J* 2008;27:981–5.
3. Kawaski T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Clinical observation of 50 patients. *Jpn J Allergy* 1967;16:178–222.
4. Nakamura J, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005–2006. *J Epidemiol* 2008;18:167–72.
5. Yanagava H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;107(3). Saadaval: www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/3/c33
6. Harden A, Mayon-White R, Perera R, et al. Kawasaki Disease in England. Ethnicity, deprivation, and Respiratory Pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:21–4.
7. Fischer TK, Holman RC, Yorita KL, et al. Kawasaki Syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:411–5.
8. Salo E. Kawasaki Disease in Finland in 1982–1992. *Scand J Infect Dis* 1993;25:497–502.
9. Amano S, Hazama F, Hamashima J. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1997;43:633–43.
10. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708–33.
11. Fukazava R, Ogawa S. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease: a risk for future atherosclerosis? *J Nippon Med Sch* 2009;76:124–33.

SUMMARY

Kawasaki disease in Estonia in 2002–2007

Kawasaki disease is an acute, self-limited vasculitis of unknown etiology that occurs predominantly in children <5 years of age. The diagnosis is based on the typical clinical picture considering other clinical criteria and changes in the coronary arteries. We present an analysis of the epidemiological aspects, and diagnostics and treatment of Kawasaki patients in Tallinn and Tartu Children's Hospitals in 2002–2007. During

this period 22 children younger than 15 years with Kawasaki disease were hospitalised. There were 12 boys and 10 girls, their mean age was 2 years and 10 months. The annual incidence was approximately 4.7 per 100,000 children. In one case an incomplete form of Kawasaki disease was diagnosed. All children received treatment with intravenous immunoglobulin. Heart complications were diagnosed in 16 cases.

Ägedad mürgistused lastel Tallinna lastehaigla andmetel

Helke Nurm – Tallinna Lastehaigla

Võtmesõnad: mürgistused lastel, ravimimürgistused, narkootikumid, alkohol

Ägedad mürgistused lapseas on oluline rahvatervise probleem, kuid nende täpne esinemissagedus Eestis ei ole teada. Artiklis on analüüsitud valitud 7 aasta jooksul Tallinna lastehaiglasse hospitaliseeritud patsientide ägedate mürgistuste põhjuseid ja struktuuri. Ägedad mürgistused moodustavad aastate jooksul 0,9–2,8% kõigist hospitaliseerimise põhjustest. Alla 5aastastel lastel on peamiseks põhjuseks ravimimürgistused ning noorukitel äge alkoholi-intoksikatsioon. Mürgistuste struktuuris domineerisid 1980ndatel ravimi- ning 21. sajandil alkoholimürgistused.

Ägedad mürgistused lapseas on oluline rahvatervise probleem kogu maailmas: selle põhjuseks on kemikaalide, ravimite ning narkootiliste ainete üha laialdasem kättesaadavus. Ägedate mürgistuste täpset esinemissagedust lastel Eestis pole teada, samuti on kogu maailmas tehtud vähe populatsiooniuuringuid. Enamikus publitseeritud artiklitest käsitletakse haiglate erakorralise meditsiini osakondades korraldatud uuringuid (1–9). 2008. aastal oli kõigist Eesti Mürgistus-teabekeskusse helistanutest 33% seotud mürgistustega lastel vanuses 0–3 a, 1% vanuses 4–6 aastat ning 5% 7–15 aastat (10). Üldjuhul on lapsea ägedad mürgistused õnnetusjuhtumid, kuid vanemas koolieas

kasvab ka tahtlike mürgistuste osakaal. Nii õnnetusjuhtumite kui ka tahtlike mürgistuste ärahoidmisel on suur osa õigeaegsel ennetustööl.

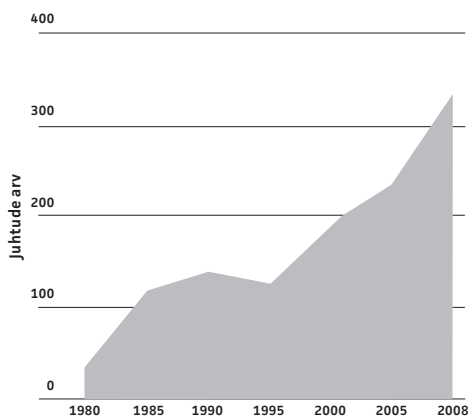
Töö **eesmärk** oli selgitada Tallinna lastehaiglasse hospitaliseeritud laste ja noorukite ägedate mürgistuste põhjused valitud 7 aasta jooksul.

UURIMISMATERJAL JA -MEETODID

Retrospektiivse uuringu käigus analüüsiti aastatel 1980, 1985, 1990, 1995, 2000, 2005 ja 2008 Tallinna lastehaiglasse ägeda mürgistuse tõttu hospitaliseeritud laste haiguslugusid.

TULEMUSED

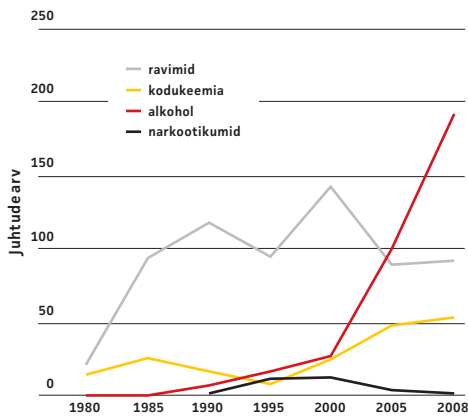
Ägedate mürgistustega hospitaliseeriti uuritud aastatel kokku 1175 last, kes moodustasid 1980.–2005. aastal 0,9–1,9%



Joonis 1. Ägedad mürgistusjuhud Tallinna lastehaiglas 1980.–2008. a.

kõikidest hospitaliseeritustest. 2008. aastal oli mürgistuste osakaal juba 2,8% kõikidest haiglaravi vajavatest lastest. Hospitaliseerimise sagedus aastate kaupa on esitatud joonisel 1. Kõigis vanuserühmades kokku oli 56% poisse ja 44% tüdrukuid.

Mürgistuste põhjuseid käsitleti 4 ainerühmas: ravimid, kodus kasutatavad kemikaalid, alkohol ja narkootilised ained (vt jn 2).



Joonis 2. Ägedate mürgistuste põhjused 1980.-2008. a.

Ravimimürgistused moodustavad aastate kaupa mürgistustest 27–84% (vt tabel 1). Ravimimürgistuste tõttu hospitaliseeritute vanuseline ja sooline jaotus on esitatud joonisel 3 ja 4. Sagedamini esines mürgistusi järgmiste ravimitega: südameveresoonekonda toimivad preparaadid (klofelliin, amiodaroon, etatsisiin jt), kesknärvisüsteemi toimivad preparaadid (benso-diaasepiinid, antipsühhootikumid), erinevad valuvaigistid ja põletikuvastased vahendid (paratsetamool, aspiriin, ibuprofeen jt) ja muud (antibiootikumid, astmaravimid jt).

Kodus kasutatavate kemikaalidega mürgistused moodustavad aastate kaupa 12–20% kõikidest ägedatest mürgistustest ning siin on tegemist enamasti õnnetusjuhtumitega eelkooliealistel lastel. Peamised mürgistuse põhjustajad on 1980. aastatel olnud 80%-line äädikhape, hiljem erinevad naftaderivaadid (benziin, süütevedelik), näriliste tõrjevahendid ning leeliselised torupuhastusvahendid (Torusiil).

Alkoholimürgistused moodustasid aastate kaupa 2,9–57% kõigist mürgistustest (vt tabel 1). Alkoholimürgistuse tõttu hospitaliseeritud juhtude sagedus ja sooline jaotuvus on esitatud joonisel 5 ning vanuseline jaotus joonisel 6. Hospitaliseeritute keskmine alkoholisisaldus veres oli 2,0 promilli (0,9–3,4 promilli). Kui 1980ndatel piirduti lahjemate alkohoolsete jookidega, siis sellel sajandil joovad noored enda sõnul kangemat alkoholi (viina). Levinud on ka siidri ja džinnitooniku, harvem õlle, veini või konjaki joomine.

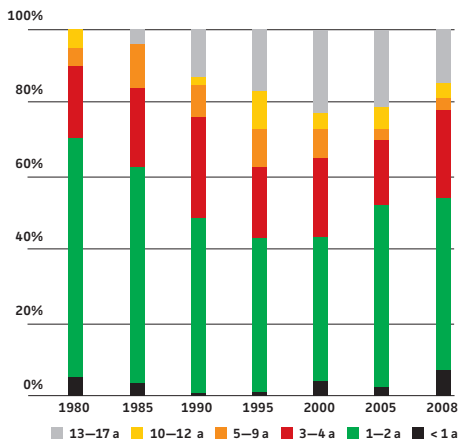
Mürgistused narkootiliste ainetega moodustasid aastate kaupa 0,7–8% kõikidest ägedatest mürgistustest. Need esinevad peamiselt kooliealistel lastel, kuid viimastel aastatel on narkojoobes hospitaliseeritud ka alla 4aastaseid lapsi. Analüüsitud aastatel oli haiglaravil 5 väikelast, kellest 4 olid narkomaanide peredest ja kellele olid pulbrit andnud ilmselt kodused. Nendest kolmel leiti uriinist fentanüül, ühel amfetamiin ja ühel lapsel GHB ehk gammahüdroksübutüraat ehk nn korgijook.

Analüüsitud aastatel suri mürgistuse tõttu 4 hospitaliseeritud last. Tegu oli väikelastega, kahel neist esines ravimimürgistus, kahel kodukemikaalimürgistus.

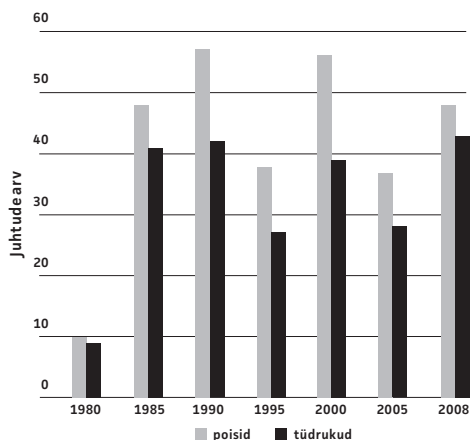
Tabel 1. Mürgistuste põhjused ja alla 5aastaste laste osakaal hospitaliseeritustest

Ägeda mürgistusega hospitaliseeritud	1980 n = 34	1985 n = 118	1990 n = 140	1995 n = 124	2000 n = 190	2005 n = 235	2008 n = 334
< 5 aastaseid (%)	29 (85)	97 (82)	100 (71)	63 (50)	102 (53)	103 (43)	116 (35)
Ravimimürgistusega (%)	20 (58)	93 (78)	118 (84)	95 (76)	140 (73)	89 (37)	91 (27)
Alkoholijoobes (%)	1 (2,9)	1 (0,8)	7 (5)	16 (13)	27 (14)	99 (42)	191 (57)

n = ägeda mürgistusega hospitaliseeritud laste üldarv



Joonis 3. Ravimimürgistustega laste vanuseline struktuur.

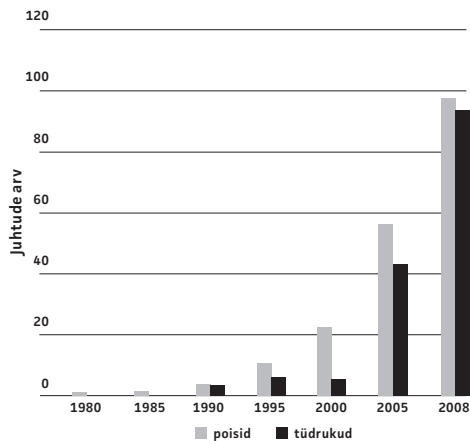


Joonis 4. Ravimimürgistustega laste sooline võrdlus.

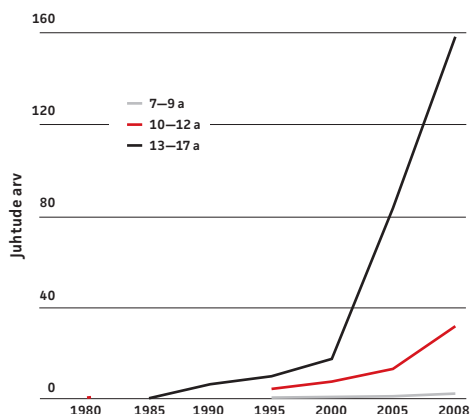
ARUTELU

Ägedate mürgistuste tõttu hospitaliseeriti aastate kaupa 0,9–1,9% kõigist haiglaravi vajavatest lastest, erandiks vaid 2008. aasta (2,8%). Seega ei olnud hospitaliseerimist vajavate juhtude arv suur, kuid see näitaja on ikkagi suurem kui teistes Lääne-Euroopa riikides (2,4). Nii nagu mujal maailmas olid ka meil ülekaalus mürgistused poistel (2, 5, 6).

Ravimimürgistused on enamasti õnnetusjuhtumid ning esinevad peamiselt alla 5aastastel lastel (1, 2, 6, 12). Ka meie väike kokkuvõtte kinnitab analoogset tendentsi: 55–70% kõigist ravimimürgistus-



Joonis 5. Alkoholihoobes hospitaliseeritud noorukite sooline võrdlus.



Joonis 6. Alkoholihoobes hospitaliseeritud noorukite vanuseline jaotus.

test juhtusid alla 5aastaste lastega ning sagedamini poistega. Kui mujal maailmas on sagedasemaks mürgistust põhjustavaks ravimiks paratsetamooliisürup (1, 2, 4, 8), siis meie lastel on sagedamini kardiovaskulaarsüsteemi ravimid ning erinevad rahustid.

Eri maades on mürgituste põhjused lastel erinevad eriti kodus kasutatavate kemikaalide osas. Näiteks on naftaderivaatidega mürgistus sagedamini Pakistanis ja Iraanis (1, 3, 8), mida tuleb niisama sageli ette kui ravimimürgitusi. USAs korraldatud uuringute järgi on sagedased laste mürgistused kosmeetikatoodetega, mida meil on aastate jooksul esinenud

vaid üksikjuhtudel. Kodukemikaalidega mürgistustest domineerisid 1980. aastatel mürgistused 80%-lise äädikhappega, viimasel kümnendil tuleb sagedamini ette mürgistusi torupuhastusvahendite ja süütevedelikega.

Sagenevad alkoholimürgistused, mis 2008. aastal moodustasid juba 57% kõigist ägeda mürgistusega hospitaliseeritud juhtudest. Alates 2000. aastast on alkoholimürgistusega laste osakaal mürgistusega hospitaliseeritud laste seas pidevalt kasvanud. Kui varem oli alkoholimürgistusega hospitaliseeritud enam poisse, siis 2008. aastal oli poiste-tüdrukute osakaal peaaegu võrdne. Alkoholimürgistusega hospitaliseeritud on enamasti noored vanuses 13–17 a. Kuigi ka mujal maailmas on täheldatavad sarnased tendentsid (4, 7, 9), on meil alkoholimürgistuse osakaal suurem. Nii on Soomes vajanud hospitaliseerimist ägeda alkoholi-

mürgistuse tõttu 2002.–2006. aastal 31% kõigist mürgistuste tõttu hospitaliseeritud (11), meil 2005. aastal 42% ja 2008. aastal koguni 57%.

KOKKUVÕTE

1. Ägedad mürgistused moodustasid 0,9–2,8% kõigist laste hospitaliseerimise põhjustest.
2. Mürgistuste põhjusena on < 5aastastel lastel esikohal ravimid ja noorukitel vanuses 13–17 a alkohol.
3. Mürgistuste struktuuris on 30 aasta jooksul toimunud muudatused: varem prevaleerisid ravimimürgistused väikelastel, kuid viimastel aastatel on sagedasemaks mürgistuseks äge alkoholiintoksikatsioon noorukitel.

helke.nurm@mail.ee

KIRJANDUS

1. Aqeel M, Munir A, Khan A. Pattern and frequency of acute poisoning in children Pakistan Journal of Medical Sciences 2009;25:479–83.
2. Mintegi S, Fernandez A, Alustiza J, et al. Emergency visits for childhood poisoning: a 2-year prospective Multicenter Survey in Spain. Pediatric Emergency Care 2006;22:334–8.
3. Moghadmnia A-A, Esmailnia-Shirvani T, Esmaili M-R, et al. Areport of childhood poisoning in Babol, Iran. Arch Iranian Medicine 2004;7:297–9.
4. Sharif F, Khan RA, Keenan P. Poisoning in a paediatric hospital. Irish Medl Sci 2003;172:78–80.
5. Groom L, Kendrick D, Coupland C, et al. Inequalities in hospital admission rates for unintentional poisoning in young children Inj Prev 2006;12:166–70.
6. von MachMA, Habermehl P, Zepp F, et al. Drug poisonings in childhood at a regional poisons unit. Klin PEDIATR 2006;218:31–3.
7. Kuzelova M, Hararova A, Ondriasova E, et al. Alcohol intoxication requiring hospital admission in children and adolescents: retrospective analysis at the University Childrens Hospital in the Slovak Respublic. Clin toxicol 2009;47:556–61.
8. Sharif MZA, Khan NI, Chowdhury, et al. Pattern of pediatric poisoning in Chittagong Maa-O-Shishu Hospital, Bangladesh. Proceedings of the 6th Annual Congress of APAMT;2007 Dec 11–14; Bangkok, Thailand.
9. Schöberl S, Nickel P, Schmutzer G, et al. Acute ethanol intoxication among children and adolescents. Klin Peditr 2008;220:253–8.
10. Eesti Mürgistusteabekeskuse kodulehekülg. www.16662.ee
11. Kivistö J. Poisonings in Finnish Children. Acta Paediatr 2008;97:790–4.
12. Poisoning Statistics in KY Michigan Poison Control System CY 2008 www.krpc.com

SUMMARY

Acute poisonings among children treated in Tallinn Children Hospital in 1980–2008

Poisoning is a significant child health problem, but there are no data about the incidence in Estonia. The objective of the study was to analyse hospitalisations for acute poisoning to Tallinn Children's hospital during 7 years. Of

all admissions, 0.9–2.8% were due to acute poisoning. In children aged less than 5 years the main cause was use of different medical products and in teenagers the main cause was alcohol intoxication.

Riskid õendustegevuses ja patsiendi ohutus

Lagle Suurorg – Tallinna Lastehaigla

Võtmesõnad: õendustegevus, inimtegurid, patsiendi ohutus

Haiglates on õenduseriala töötajatel oluline roll ohutu raviteenuse osutamisel. Ettevaatav suhtumine patsiendi ohutusse tähendab võimet määrata ja vajaduse korral ära hoida tööga seotud riske. Hinnates inimtegureid, on võimalik mõista, kuidas mõjutab töö korraldamine patsiendi ohutust ravi ajal. Töö eesmärk oli välja selgitada õdede hinnang oma kvalifikatsiooni, töökeskkonna ja tööülesannete kohta, et oleks võimalik prognoosida võimalike vigade tekkimise allikaid. Ankeetküsitluse meetodil uuriti 119 eesti keelt kõnelevat õde lastehaigla statsionaaris. Enam kui 80% vastanutest pidas Tallinna Lastehaiglat õesõbralikuks. Selgus, et õdede enesehinnangu alusel oli enamiku õdede pädevus, väljaõpe ja oskused head. Tervisega seotud riskiteguritest esines kroonilisi haigusi 24%-l õdedest, 16% õdesid suitsetas. Kaks kolmandikku õdedest väitis stressi esinemist ja segavaid tegureid tööprotsessis. Pääaegu kõik õed hindasid oma tegevust keerukaks ja täitsid kompleksseid ülesandeid. Muutuski töökeskkonnas soovis umbes kolmandik vastanutest. Teades neid tegureid, mis võivad soodustada vigade tekkimist raviprotsessis,

ja kasutades ettevaatavat käsitlust, on võimalik ära hoida vigu ja patsiendile kahju tekitamist. Uuringu andmed on aluseks patsiendi ohutuse täiendusõppe planeerimisele ja korraldamisele lastehaiglas.

Patsiendi ohutus raviasutuses on tagatud, kui raviprotsessis ei tekitata patsiendi tervisele asjatut kahju ega riski. Euroopa Nõukogu andis 2009. aastal välja patsiendi ohutuse kohta soovitusel, kus on esile toodud erinevused liikmesriikide patsiendiohutuse tasemes ning taseme tõstmise strateegia (1).

Ohutuse suurendamiseks tervishoiuasutustes rõhutatakse samas dokumendis patsiente ohustavate tegurite uurimise tähtsust, õppustel soovitatakse pöörata tähelepanu inimlikele eksimisvõimalustele ning vigade registreerimise vajadusele.

Suur osa raviprotsessist haiglas on seotud õendustoimingutega. Ettevaatav riskivõimaluste hindamine õdede tegevuses suurendab patsiendi ohutust. Hinnates inimtegureid, on võimalik mõista, kuidas mõjutab töö korraldamine patsiendi ohutust ravi ajal. Inimtegureid õendustegevuses seostatakse õe kvalifikatsiooniga ning individuaalse võimega ülesandeid täita, töökeskkonnaga (meeskonnatöö ja toetav võrgustik) ning õendusprotsessi iseärasustega (komplekssus, uudsus).

Töö eesmärgiks oli välja selgitada õdede hinnang oma kvalifikatsiooni, töökeskkonna ja tööülesannete kohta, mille alusel prognoosida vigade tekkimise allikaid.

UURITAVAD JA METOODIKA

Tallinna Lastehaigla statsionaaris esitati küsitlusankeet 183-le eesti keelt kõnelevale öele, vastajaid oli 119 (vastuste määr 65,0%). Aluseks võeti Suurbritannias meditsiiniõdede küsitlusel kasutatud ankeet (2), mis tõlgiti, mille vaatasid üle ravikvaliteedi komisjoni liikmed ja mis kohandati läbiproovimise kaudu Tallinna Lastehaigla õdede jaoks. Õdedel tuli vastata küsimustele oma teadmiste, oskuste, kogemuste ja asjatundlikkuse kohta. Hinnates töökeskkonda ja selle ohutust, tuli anda vastused tööruumide, nende sisekliima ja varustuse kohta, meeskonnatöö ning töö tegemiseks kasutatava aja piisavuse kohta. Kolmas osa küsimustikust hõlmas töökorraldust ja toetuse saamist kolleegidelt, samuti küsimusi stressi ja tervise kohta. Küsitleti ka õendustegevuse komplekskuse, uudsuse kohta ning protsesside ja protseduuride järgimise kohta. Vastuste variante oli neli: „kindlasti /jah”, „peaaegu”, „ilmselt ei” ja „kindlasti ei”. Isikut puudutavate küsimuste vastuste variandid olid „jah”, „ei” ja „ei soovi vastata”. Lisatud oli 4osaline küsimus Tallinna Lastehaigla kui öesõbraliku asutuse kohta.

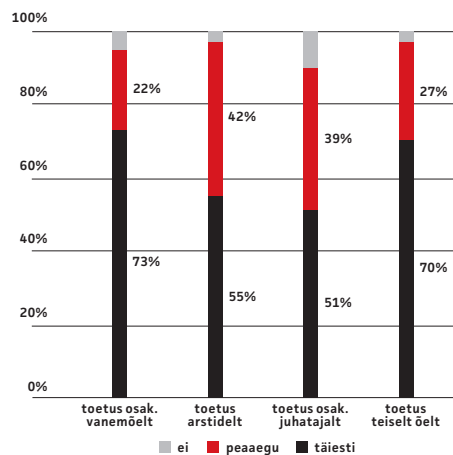
Ankeedid jaotati osakondades ja anonüümsed vastused tagastati kvaliteediteenistusele. Osavõtt oli vabatahtlik.

Ankeetide töötlemiseks kasutati arvuti-programmi SPSS for Windows ning loodi programmis vajalik tunnuste kogum. Tulemused on esitatud kirjeldava statistikana, sagedusjaotusena (% vastanutest), teostati paariskorrelatsiooni analüüs tunnuste vahel ning mõnede küsimuste osas ka gruppide võrdlus sõltumatu tunnuse testiga (*independent sample test*). Korrelatsiooni ja gruppidevahelist statistilist tõenäosust vaadeldi tasemel $p < 0,05$.

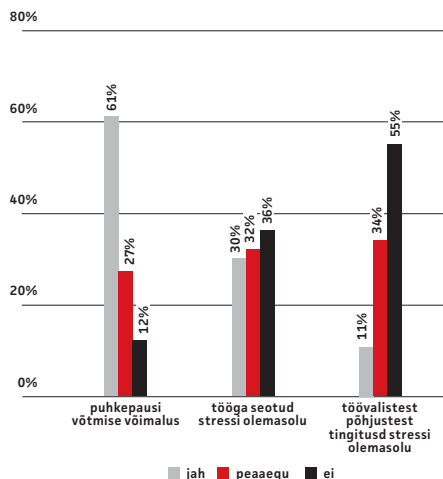
TULEMUSED

Vastuste analüüsil selgus, et peaaegu kõik õed hindavad end pädevaks tööülesannete täitmisel. 2,6% õdedest vastas, et ei ole tuttavad õe tegutsemise juhenditega, ning

25,3% leidis, et teevad oma tööd sageli automaatselt. Enamus õdedest (90,7%) võis vabalt suhelda tööküsimustes kolleegidega, siiski väitis 11 õde (9,3%), et ei saa seda teha. Üldiselt hindasid õed adekvaatseks toetust kolleegidelt, kuid 2,8% õdedest väitis, et ei tunnetata haigla arstide toetust, ning 9,6% osakonna juhataja toetust. Üksikud õed väitsid, et nad ei saa toetust teiselt õelt või osakonna vanemalt õelt (vt jn 1). Puhkepause töö ajal ei saanud võtta 11,8% õdedest.



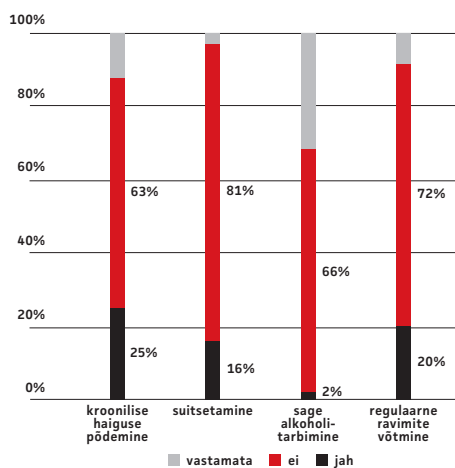
Joonis 1. Õdede arvamus kolleegidelt toetuse saamise kohta (%).



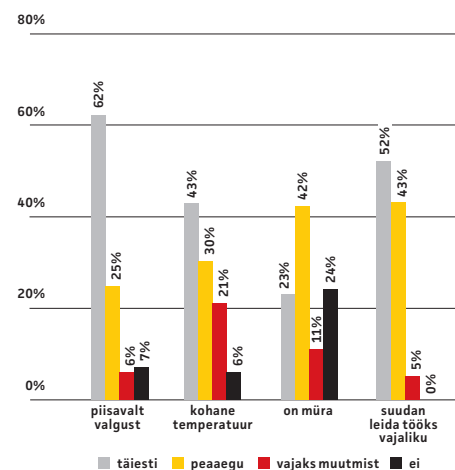
Joonis 2. Puhkepauside võimetus ja tunnetatud stressi olemasolu (%).

Stressi olemasolu eitas 38,8% vastanutest. Ülemäärast stressi väitis endal kindlasti olevat 29,6% ja peaaegu olevat 31,6% õdedest. Neist kindlalt ja peaaegu kindlalt sidus stressi tööga võrdset kolmandik vastanutest. Tööväliliste põhjustega seostas stressi olemasolu "kindlasti või peaaegu" 44,9% (vt jn 2).

25,4% õdedest fikseeris endal mõne kroonilise haiguse, 16% olid suitsetajad ja 1,7% tarvitas sageli alkoholi. Alkoholi tarvitamise küsimusele jättis üks kolmandik küsitletuist vastamata. Ligi viiendik (19,5%) õdedest võttis pidevalt ravimeid (vt jn 3).



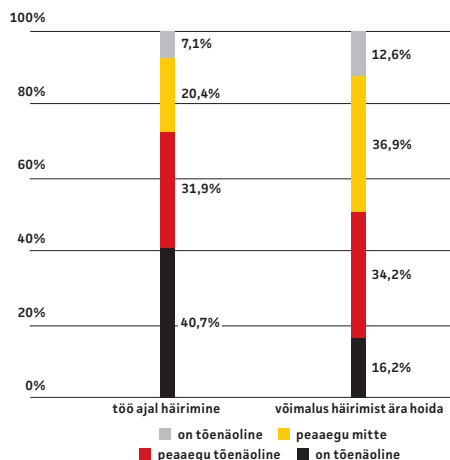
Joonis 3. Õdede hinnang oma tervislikule seisundile ja kahjulikele harjumustele (%).



Joonis 4. Õdede hinnang töökeskkonnale (%).

Küsimusele, kui hästi tunnevad õed töökeskkonda, vastas 75%, et tunnevad seda „hästi“ või „peaaegu hästi“, ning 25% leidis, et vajaks rohkem teavet. Rohkem ruumi töötamiseks vajab 28,3% ja paremat valgust 12,6% vastanutest, õhutemperatuuriga ruumides ei olnud rahul 26,9% ja liigse müraga 35,4% õdedest (vt jn 4). Väike osa õdedest (7,8%) arvas, et osakonnas olevat varustust on vaja muuta ning et vajalike asjade kiire kättesaamine ei ole osakonnas tagatud (5,2%). Kümnendik vastanutest (9,5%) leidis, et neil ei ole töötegemiseks piisavalt aega. Umbes 5% õdedest soovis paremat infot tööülesannete kohta. Õendus-tegevuse juurde kuuluvate ebamugavate toimingute tegemisel tundis end surve all olevat 27 õde (23,2%).

Hinnates enda tööülesannete uudsust ja kompleksust kui vigade võimalikku põhjustajat, leidis 11,5% vastanutest, et neile ei anta piisavalt aega uut ülesannet ette valmistada. 15,2% tunnistas, et nad ei tunne end pädevana uue ülesande täit-misel. Varasemas perioodis juhtunud vigu tunnistas 18,6% ja 20,4% õdedest väitis, et olid suutnud võimalikke vigu vältida. 81,4% vastanutest väitis, et märkab õendusprotsessis võimalikke ootamatusi. Ootamatuste puhul (näiteks elektrikatkestus) oleks adek-

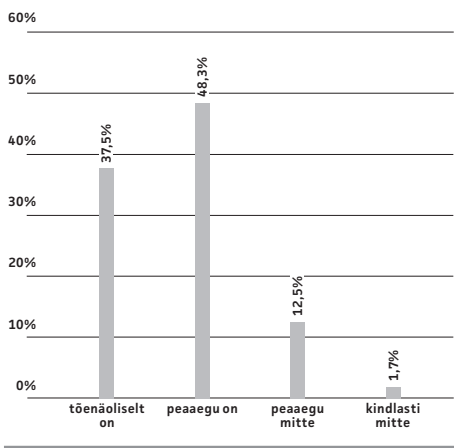


Joonis 5. Õdede arvamus enda häirimise kohta töö ajal ja selle ärahoidmise võimaluse kohta (%).

vaatselt reageerinud 91,5% õdedest, kuid 8,5% arvas, et nad "peaaegu ei tea", kuidas tuleks käituda.

Enamik õdesid (84,2%) kinnitas, et uute tövõtete tutvustamisel või uute ülesannete saamisel oli neid informeeritud võimalikest riskidest. Ligi kaks kolmandikku õdedest arvas, et neid on häiritud töösoorituse ajal. Pooled küsitletutest (49,5%) arvasid, et nad ei saaks häirimist ära hoida (vt jn 5). Ligi kolmandik õdedest (28,4%) arvas, et nad ei saaks oma käsilolevat tegevust peatada, kui on vaja teha mitut asja korraga. Ülejäänud 73,2% olid arvamusel, et nad võivad kas "tõenäoliselt" või "peaaegu tõenäoliselt" oma töö vajaduse korral katkestada ja täita uut ülesannet.

2007. aastal algatatud õesõbraliku haigla liikumist (3) ei ole varem hinnatud, seetõttu paluti õdedel anda omapoolne arvamus. Tulemused on toodud joonisel 6.



Joonis 6. Õdede arvamus selle kohta, kas Tallinna Lastehaigla on õesõbralik (%).

Korrelatsioonianalüüsil selgus, et kui õde tunnetas adekvaatset toetust, siis sai ta seda nii osakonna vanemalt õelt kui ka arstidelt ($r = 0,46$ ja $r = 0,57$); osakonna vanema õe toetus õele korreleerus osakonna juhataja toetusega mõõdukalt positiivselt ($r = 0,36$). Adekvaatne toetus arstidelt korreleerus toetusega osakonna juhtaja poolt ($r = 0,62$). Õe tunnetatud ülemäärane stressiolukord

korreleerus positiivselt, kuid suhteliselt nõrgalt töövälise stressiga ($r = 0,35$).

Töökeskonna osas esines korrelatsioon varustuse piisavuse ja selle kiire kättesaamise vahel osakonnas ($r = 0,43$). Info olemasolu õe enda töö kohta ja töökaaslaste toetus õele korreleerusid suhteliselt nõrgalt, kuid positiivselt ($r = 0,30$). Tugevam oli korrelatsioon õe informeerituses teiste tööst ja teiste informeerituses õe tööst vahel ($r = 0,62$). Õepoolne ülesannete automaatne täitmine korreleerus negatiivselt käitumisega ootamatuste puhul ($r = -0,40$), mis näitab, et mida automaatsemalt õde töötab, seda vähem oskab teha õigeid otsuseid ootamatutes olukordades. Selgus, et mida rohkem õde häiritakse tööülesannete täitmise ajal, seda vähem on tal võimalik häirimist vältida ($r = -0,44$).

ARUTELU

Tallinna Lastehaigla on WHO ja Eesti tervist edendavate haiglate võrgustiku liige ning püüab saavutada selle standardeid. Ravi ohutuse tagamisega on õenduses tegeldud pikka aega. Alates 1995. aastast on Ameerika Õdede Assotsiatsioon väljastanud juhiseid seoses õendusabi andmisega eesmärgiga kaitsta patsienti (5). Kõige enam on ravivigade esinemine seotud õe teenindatavate patsientide arvuga. Viimastel aastatel on saanud aktuaalseks õendus-tegevuse korraldust käsitlevad uuringud, mis võimaldavad organisatsiooni tasemel ette näha patsiendile või ka õdedele tekitatavat tervisekahju (6). Tegemist oli esimese uuringuga Eestis, millega püüti ettevaatavalt hinnata võimalikke ravivigade tekkepõhjust. Teenuse kvaliteedil, seega ka raviprotsessi ohutusel ja võimalike vigade tekkimisel on oma osa õe füüsilisel ja psühholoogilisel tervisel. Inimtegurite selgitamise kaudu on võimalik anda hinnang olukorrale haigla keskkonnas, meeskonnatööle ja üksikute toetamisele ning töökorraldusele. Meie uuringus selgus, et õed on pädevad, saavad toetust osakonna personalilt, on informeeritud uutest tööprot-

sessidest, samas häiritakse neid sagedasti, töö on paljudele stressi allikaks ja töötin-
gimused võiksid olla paremad. Võrreldes
Suurbritannias korraldatud sarnase uurin-
guga oli meil oluliselt vähem neid (13%),
kes väitsid, et ei saa toetust osakonna juha-
tajalt või vanemalt õelt. Inglismaal oli 80%-l
õdedest probleemiks info edastamine. Tallinna
Lastehaigla õdedest leidis 25%, et
vajab rohkem teavet.

Keskastme juhtide töös peaks olema
esikohal töötajate jätkuv toetamine ja
arendamine (7). Puudujäägid raviprots-
sessis võivad tekkida sellest, et ei hinnata
töökeskkonda ja töökultuuri, puudu jääb
spetsialistide koostööst, üksiku töötaja
erialateadmiste ja oskuste tase võib olla
kehvem vajalikust (8). Kirjanduses on
rõhutatud tööjuhendite olemasolu tähtsust
patsiendi ohutuse edendamisel (9). Valdav
osa (97,4%) uuringus osalenud õdedest
oli tuttav nende tööks vajalike juhendi-
tega. Uuringus kajastus töökultuuri erisus

õdede võimalikus häirimises soorituse ajal
ja arvamus, et häirimist ei saa ära hoida.
Tervisehäire kui riski võimalik allikas esines
kroonilise haigusena ligi veerandil õdedes
ja ligi viiendikul oli ebaterveid harjumusi.
Korrelatsioonianalüüs näitas erinevate tööd
iseloomustavate tegurite omavahelist seost.
Teadmine varasematest töös juhtunud viga-
dest on üheks ajendiks, et analüüsida ohutu-
sega seotud tegureid ja sellest lähtuvalt
teha kõik võimalik, et suurendada patsiendi
ohutust (10).

JÄRELDUSED

Teades neid tegureid, mis võivad soodus-
tada vigade tekkimist raviprotsessis, ja kasu-
tades ettevaatavat lähenemist, on võimalik
ära hoida vigu ja kahju patsiendile. Uuringu
andmed on patsiendi ohutuse täiendusõppe
planeerimise ja korraldamise aluseks laste-
haiglas.

lagle.suurorg@lastehaigla.ee

KIRJANDUS

1. Council Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. 2009 June 9; Luxembourg. <http://www.consilium.europa.eu/Newsroom>
2. National Patient Safety Agency. Foresight Training Resource Pack 2008. <http://www.npsa.uk/patientsafety/improvingpatientsafety/humanfactors/foresight>
3. Nurse-Friendly Hospital Criteria. <http://www.texasnurses.org/workplaceadv/NF/nurse-friendly.htm>
4. Implementing health Promotion in hospitals: Manual and self-assessment forms. WHO Regional Office for Europe; 2006.
5. Keeping patient safe: transforming the work environment of nurses 2004. <http://www.nursingworld.org/MainMenuCategories/HealthcareandPolicyIssues/ANAPositionStatements.aspx>
6. ANA Board of Directors New Position Statement. Assuring patient safety: the employers' role in promoting healthy nursing work hours for registered nurses in all roles and settings 2006 Dec 8. <http://www.nursingworld.org/MainMenuCategories/HealthcareandPolicyIssues/ANAPositionStatements.aspx>
7. Logan G. Line managers are the main stumbling block when it comes to making a success of staff training 2008. <http://www.PersonnelToday.com>
8. Idanpää-Heikkilä U. Turvalline hoito on yhteinen asia. Helsinki: Stakes; 2006.
9. Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus. Miten potilasturvallisuutta edistetään? Helsinki: Stakes; 2008.
10. Tam V, Knowles S, Cornish P, et al. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *Can Med Assoc J* 2005;173:510-5.

SUMMARY

Risks in nursing activities and patient safety

The frontline health care staff- nurses-
sustain patient safety as part of their
everyday work activities. Thus foresight
involves recognition of potential safety risks
by nurses and timely intervention to prevent
an incident endangering patient safety.

IM of the research was to study human
factors that might contribute to patient
safety incidents.

METHODS. Self-completed questionnaire
with three main issues: 1) Self- how safely

are you able to work?; 2) Context- how safe is your working environment?; 3) Task – how error prone is the task that you are carrying out?.

PARTICIPANTS. Estonian speaking hospital nurses.

RESULTS. It was found that the nurses had necessary competencies, they had received adequate training and had good skills. Only a few of them did not feel support from first line managers. Two thirds of the nurses stated having had stress and one quarter reported

having chronic diseases. Smoking rate was 16%. One third of the participants expected changes in the physical environment. More than 70% stated that they had been interrupted at the time completing tasks. Almost all nurses completed error prone tasks. Over 80% of the nurses considered hospital „nurse-friendly”.

CONCLUSION. Being aware of factors that might contribute to patient safety incidents and using foresight allows to prevent errors. The results could be used for further training in patient safety issues.

Krooniline neeruhaigus lapseeas

Ülle Toots – Tallinna Lastehaigla

Võtmesõnad: krooniline neeruhaigus, lõppstaadiumi neerupuudulikkus, neeruasendusravi

Kroonilise neeruhaiguse (KNH) esinemissagedus on viimastel aastatel kogu maailmas suurenenud ja see on muutunud tõsiseks rahvatervise probleemiks. Võrreldes täiskasvanutega esineb lapseeas kroonilist neeruhaigust märkimisväärselt harvem. Lapsed moodustavad kõikidest KNH-patsientidest erinevatele kirjanduse allikatele tuginedes 5–6%. Kõige enam on kirjanduses andmeid lõppstaadiumi neerupuudulikkuse kohta, kui muutub vajalikuks neeruasendusravi (NAR) alustamine. KNH varasemate staadiumite esinemissageduse kohta on infot vähem, sest haigus kulgeb sel perioodil enamasti asümptoomselt. KNH diagnostilises ja terapeutilises käsitluses tuleb pöörata tähelepanu neeruhaiguse primaarsele preventioonile, varajasele avastamisele ja agressiivsele ravile. Artiklis on esitatud andmed lapseeas KNH definitsiooni, klassifikatsiooni, esinemissageduse, sagedasemate põhjuste ja ravivalikute kohta. Toodud on ka andmed Tallinna Lastehaiglas jälgimisel olevate laste kohta, kellel on diagnoositud KNH.

DEFINITSIOON

Kroonilise neerupuudulikkuse (KNP) all mõistetakse progresseeruvat ja tavaliselt taaspöörduvat neerufunktsiooni häiret, mis kujuneb välja pikaajalise neerukahjustuse tagajärjel. Kõikidel kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on krooniline neeruhaigus. Samas võib KNH osal lastel kulgeda ilma neerupuudulikkuse avaldumiseta (1, 2).

KNH defineerimisel lähtutakse järgmistest kriteeriumitest: a) üle 3 kuu kestnud neerukahjustuse tunnused (neerustruktuuri või neerufunktsiooni abnormsus), mis on leidnud kinnitust neerubiopsia või visualiseerimisuuringute või vere- või uriinanalüüside põhjal, vaatamata sellele, kas esineb glomerulaarfiltratsiooni (GFR) vähenemine või mitte; või b) $GFR < 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ kolme või enama kuu jooksul, vaatamata sellele, kas esinevad muud neerukahjustuse tunnused või mitte (2, 3).

KLASSIFIKATSIOON

KNH klassifikatsioon (vt tabel 1) on välja töötanud NKF-K/DOQI (*National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) tööriühm Ameerikas (4–6). Neeruhaiguse staadiumi määramisel on aluseks glomerulaarfiltratsiooni väärtus (vt tabel 2). GFRi arvutamisel lähtutakse erinevatest valemiteist, lastel kasutatakse enamasti Schwartzi valemit: lapse pikkus (cm) x K / S-kreatiniin (7). K on lapse vanusest sõltuv konstantne suurus, mis on proportsionaalne keha lihasmassi komponendiga (vt tabel 3).

Tabel 1. Kroonilise neeruhaiguse klassifikatsioon

Stadium	Kirjeldus	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Neerukahjustus normaalse või suurenenud GFRi korral	≥ 90
2	Neerukahjustus kerge GFRi vähenemisega	60–89
3	GFRi mõõdukas vähenemine	30–59
4	GFRi suur vähenemine	15–29
5	Neerupuudulikkus (dialüüs või neerusiirdamine)	< 15

Tabel 2. Glomerulaarfiltratsiooni (GFR) normaalne väärtus erinevates vanuserühmades

Vanus	GFR ± SD (ml/min/1,73 m ²)
1 nädal	40,6 ± 14,8
2 kuni 8 nädalat	65,8 ± 24,8
> 8 nädalat	95,7 ± 21,7
2 kuni 12 aastat	133,0 ± 27,0
13 kuni 21 aastat (mehed)	140,0 ± 30,0
13 kuni 21 aastat (naised)	126,0 ± 22,0

Tabel 3. Schwartzi valemis kasutatava konstantse suuruse (K) east sõltuvad väärtused

Vanus	K väärtus
Enneaegsed imikud	0,33
Ajalised imikud	0,45
2–12 aastat	0,55
13–21 aastat (tüdrukud)	0,55
13–21 aastat (poisid)	0,70

ESINEMISSAGEDUS

Suurt populatsiooni haaravad uuringud (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES III) on võimaldanud hinnata KNH haigestumust ja levimust täiskasvanute populatsioonis. Selle uuringu tulemustest selgub, et KNH varaste staadiumite levimus (staadiumid 1–4; 10,8%) on ligikaudu 50 korda suurem kui lõppstaadiumi neerupuudulikkuse levimus (staadium 5; 0,2%) (8).

Andmed lapsea KNH epidemioloogia kohta pärinevad paljudest erinevatest allikatest, sest puuduvad analoogsed suurt

populatsiooni haaravad uuringud. Lapsea KNH registrid on piiratud liiga väikese referentspopulatsiooni tõttu. Uuringutulemuste ühtlustamisel on probleemiks maailma eri piirkondades andmete kogumisel kasutusel olevate meetodite eripära (nt kaasatud vanuserühmade, haiguse klassifitseerimise erinevused) (5).

Euroopas tegeleb neeruasendusravil olevate pediatriliste patsientide andmete kogumisega ESPN/ERA-EDTA register. Andmeid saadakse koostöös Euroopa riiklike ja regionaalsete neeruregistritega. Hiljaaegu avaldati Euroopa Pediatrilise Nefroloogia Ühingu (*European Society for Paediatric Nephrology*, ESPN) kodulehel 2007. aasta andmed (9). Haigestumus neeruasendusravil olevatel lastel varieerus alates nullist miljoni inimese kohta earühmas, kui ühelgi patsiendil ei alustatud NARi, kuni 15,2-ni miljoni inimese kohta earühmas. Ka NARi levimus varieerus suurtes piirides: 3,2-st kuni 95,7 juhuni miljoni inimese kohta earühmas (vt tabel 4).

Tabelis 5 on toodud andmed Tallinna Lastehaiglas aastatel 2004–2008 jälgimisel olnud patsientide kohta, kellel on diagnoositud KNH staadiumid 1–5.

2009. aastal on meil jälgimisel 9 KNHga last, kellest 3 on neeruasendusravil. Neist 2 (5- ja 9aastane poiss) on automaatsel peritoneaaldialüüsil ning on vormistatud neerusiirdamise ootelehele ja ühele 15aastasele tütarlapsele on 2008. aastal siiratud neer (doonoriks ema). Jälgitavatest lastest on KNH 1. staadium ühel, 2. staadium ühel, 3. staadium kolmel, 4. staadium ühel ja 5. staadium kolmel lapsel.

ETIOLOOGIA

Erinevalt täiskasvanutest, kellel KNH tekkepõhjuste hulgas on esikohal diabeet ja hüpertensioon, on lastel juhtival kohal urotrakti kaasasündinud patoloogia. NAPRTCSi (*North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*) kroonilise neerupuudulikkuse registri andmetel on peaaegu pooltel juhtudel tegemist urotrakti struk-

Tabel 4. Neeruasendusravi lapseas – haigestumus ja levimus (ESPN/ERA-EDTA registri 2007. a andmed)

Riik	Haigestumus NAR-patsiendid 0–14		Levimus NAR-patsiendid 0–14	
	hulk	pmp*	hulk	pmp*
Austria	10	7,7	52	40,1
Horvaatia	2	2,9	19	27,7
Tšehhi	9	6,1	33	22,3
Taani	5	4,9	38	37,0
Eesti	0	0,0	2	10,0
Soome	11	12,3	83	92,4
Prantsusmaa	77	6,5	402	34,2
Makedoonia	3	7,9	7	18,3
Kreeka	13	8,1	46	28,8
Ungari ¹	3	2,3	37	28,3
Island	1	15,2	2	30,5
Itaalia ²	35	4,2	248	29,7
Läti ³	1	3,2	1	3,2
Leedu	3	5,7	17	32,2
Montenegro	0	0	1	8,1
Norra	3	3,3	41	45,2
Poola	41	6,9	205	34,4
Portugal ³	16	9,8	64	39,2
Rumeenia	8	2,4	35	10,6
Venemaa ¹	81	7,8	168	16,1
Serbia	5	4,4	28	24,5
Slovakkia	4	4,6	23	26,7
Sloveenia	2	7,1	6	21,3
Hispaania, Andaluusia	10	7,6	41	31,1
Hispaania, Aragón	2	11,7	6	35,2
Hispaania, Baskimaa	1	3,7	26	95,7
Hispaania, Kataloonia	4	3,8	46	43,9
Hispaania, Valencia	7	9,9	29	41,0
Rootsi	11	7,1	75	48,5
Holland	22	7,5	131	44,4
Suurbritannia	83	7,7	553	51,6
Kokku	473	6,5	2465	33,6

* pmp – *per million age related population* – 1 miljoni elaniku kohta vanusele kohandatud rahvastikurühmas.

¹ Ungaris on uuringusse haaratud 86% kogu rahvastikust, Venemaal 50% kogu rahvastikust.

² Uuringusse ei ole kaasatud transplanteeritud neeruga patsiendid

³ Kaasatud on vaid pediaatriliste keskuste patsiendid.

Tabel 5. Krooniline neeruhaigus Tallinna Lastehaigla andmetel (haigete arv)

	2004	2005	2006	2007	2008
KNH staadiumid 1–5	2	4	6	7	8
Peritoneaaldialüüs	1	1	2	2	2
Hemodialüüs	0	0	0	0	0
Transplantatsioon	0	0	0	0	1

tuurianomaaliatega: obstruktiivne uropaatia 22%–l, neerude aplaasia/hüpoplaasia/düsplaasia 18%–l ja refluksnefropaatia 8%–l juhtudest (5). Ülejäänud osa KNH tekkepõhjustest moodustavad pärilikud nefropaatiad (polütsüstiline neeruhaigus; 25%),

süsteemsed sidekoehaigused (10%) ja mõned harva esinevad haigused (10). KNH põhjused lapseas on toodud tabelis 6 (1). Struktuursed põhjused prevaleerivad noorematel patsientidel, glomerulonefriidi (GN) osakaal suureneb alates 12. eluaas-

Tabel 6. Kroonilise neeruhaiguse põhjused lastel

Neerustruktuuri kaasasündinud arenguhäired	Multisüstilised neerud Renaalne aplaasia/hüoplaasia/düsplaasia
Obstruktiivsed uropaatid	Uretraalne atreesia Tagumised kusitiklapid Uretero-pelvikaalse segmendi obstruktsioon
Tsüstiline neeruhaigus	Autosoom-retsessiivne polütsüstiline neeruhaigus Autosoom-dominantne polütsüstiline neeruhaigus Glomerulotsüstiline neeruhaigus
Düsgeneetilised neerud	Autosoom-retsessiivne neeru tubulaarne düsgenees
Kongenitaalne nefrootiline sündroom	Autosoom-retsessiivne (Soome tüüpi) Difuusne mesangiaalskleroos Denysi-Drashi sündroom Galloway-Mowat' sündroom
Neonataalne äge neerukahjustus	Asfüksia Neeruveeni tromboos
Glomerulonefriit	Luopusnefriit IgA nefropaatia Henochi-Schönleini nefriit Kiirelt progresseeruv glomerulonefriit Alporti sündroom
Nefrootiline sündroom	Fokaal-segmentaalne glomeruloskleroos Membranoproliferatiivne glomerulonefriit Membranoosne nefropaatia
Hemolüütilis-ureemiline sündroom	HUS
Tubulointerstitsiaalsed haigused	Ravimite põhjustatud Infektsioonide põhjustatud Tsüstiinosis, hüperoksaluuria Nefronoftiis Püelonefriit
Neerusiirdamine	Krooniline rejektsioon Immunosupressiivne ravi Retsidiiv

tast. Glomerulaarsüsteemi haiguste hulgas moodustab fokaal-segmentaalne glomeruloskleroos (FSGS) olulise osa (8,7%), kõik teised GN liigid moodustavad kokku vähem kui 10% lapsea KNH põhjustest. EDTA (*European Dialysis and Transplant Association*) registri andmetel on hüoplaasia/düsplaasia ja pärilikud nefropaatiad kõige sagedasemateks lõppstaadiumi neerupuudulikkuse tekkepõhjusteks 0–4aastaste laste vanuserühmas. Suuremas osas registreeritud andmeid saatnud maades kasvab GN ja püelonefriidi osakaal lõppstaadiumi neerupuudulikkuse tekkel paralleelselt lapse eaga. Erandi moodustab Soome, kus kongenitaalne nefrootiline sündroom (Soome tüüpi) on alla 15aastaste laste rühmas kõige sagedasem lõppstaadiumi neerupuudulikkuse tekkepõhjus.

Jaapanis ja Austraalias on lõppstaadiumi neerupuudulikkuse tekkes suur osakaal GNil ja IgA nefropaatial. Arengumaades tulevad lõppstaadiumi neerupuudulikkuse põhjustena arvesse ka sellised infektsioonid

haigused nagu C-hepatiit, malaaria, skistosomiaas ja tuberkuloos. Seoses HIV-infektsiooni üha laialdasema levikuga räägitakse viimasel ajal ka HIV põhjustatud nefropaatiast lastel (5).

Tallinna Lastehaiglas jälgimisel olevate KNHga laste diagnoosid on toodud tabelis 7.

Tabel 7. Tallinna Lastehaiglas KNHga jälgimisel olevate laste diagnoosid

Diagnoos	Laste arv
Renaalne düsplaasia	2
Obstruktiivne uropaatia	4
Wilmsi tuumor	1
Polütsüstiline neeruhaigus	1
Kiirelt progresseeruv glomerulonefriit	1

SÜMPTOMID

Enamik KNH sümptomitest on mittespetsiifilised. Tursed ja/või hüpertensioon on sageli KNH esmased sümptomid. Väsimus, peavalu, anoreksia, iiveldus ja oksendamine on KNH hiliste staadiumite tunnused.

Polüdüpsia, polüuuria ja noktuuria esinemine on iseloomulik tubulointerstitsiaalsetele haigustele, renaalsele aplaasiale/düsplaasiale ja ureetra tagumiste klappidele. Antenataalsel perioodil võivad KNH indikaatoriteks olla oligohüdrarnion, polühüdrarnion või patoloogiline leid antenataalsel ultraheliuuringul. Imikutel ja väikelastel on KNH-le viitavaks leiuks kasvupeetus. Vanematele lastele on sel puhul tüüpiline puberteedi hilinemine (1). Kroonilisele neeruhaigusele tuleks mõelda, kui plasma kreatiniini väärtus on suuremalisest normist ja/või lapsel esineb persisteriv proteiinuuria (10).

RAVI

KNHga laste ravi eesmärk on põhihaiguse progresseerumise pidurdamine ja võimalike kaasnevate haiguste üle kontrolli saavutamine (vt tabel 8). NKFi töörühm K/DOQI on välja töötanud kliinilised juhendid KNHga laste ja täiskasvanute raviks igas KNH staadiumis (13).

Tabel 8. Kroonilise neeruhaiguse ravi põhimõtted

- Põhihaiguse ravi
- Neerukahjustuse taaspöörduvate põhjuste kõrvaldamine ja ravi
- Neerufunktsiooni häirest tingitud tüsistuste (aneemia, luukahjustus, kardiovaskulaarsed haigused, hüpertensioon, kasvupeetus) preventatsioon ja ravi
- Kaasuvate haiguste ravi
- Neerukahjustuse progresseerumise aeglustamine
- Ettevalmistus neeruasendusraviks
- Oigeaegne neeruasendusravi alustamine
- Tüsistuste ravi

KNH 1. staadiumis on soovitatav põhihaiguse ja kaasnevate haiguste ravi eesmärgiga pidurdada neerukahjustuse süvenemist ja vähendada kardiovaskulaarse haiguse riskitegureid. Oluline on vererõhu korrapärane kontroll, proteiinuuria ja hüperlipideemia taseme jälgimine. Ravimitest on näidustatud nefroprotektiivse toimega AKE inhibiitorid ja ARBd. Vältida tuleks nefrotoksilisi ravimeid. Tubulopaatia ja polüuuriaga lastel tuleb jälgida, et ei tekiks vedelikuvaegust.

KNH 2. ja 3. staadiumis tuleks regulaarselt hinnata KNH progresseerumise näitajaid (GFR kontroll). Lisaks põhihaiguse ravile on oluline ka aneemia ja renaalse osteodüstroofia ravi ning happe-leelistasakaalu häirete korrigeerimine.

K/DOQI juhendile toetudes on aneemia ravi alustamine näidustatud, kui Hgb tase on < 110 g/l. Lastel soovitatakse kasutada vanuse- ja soospetsiifilist referentsintervalli (Hgb kontsentratsiooni vähenemine 2 SD võrra populatsiooni keskmisest). Renaalse aneemia ravis kasutatakse erütropoeesi stimuleerivaid ravimeid ja/või rauapreparaate. Kirjanduses on andmeid, et renaalse aneemia ravi varajane alustamine aeglustab neerukahjustuse süvenemist (14, 15).

KNH korral on häiritud mineraalainete ainevahetus. Muutused neerude endokriinses funktsioonis viivad kaltsitriooli sisalduse vähenemisele organismis, mis omakorda vähendab kaltsiumi imendumist soolestikust. Kõrvalkilpnäärme tekib seetõttu parathormooni (PTH) liigsekretsioon ja lõpptulemusena kõrvalkilpnäärme hüpertrofeerub (6). Renaalse osteodüstroofia avalduseks lastel võivad olla kasvupeetus ning muutused luustruktuuris ja luudeformatsioonide teke. KNH esimestes staadiumites ei avaldu tavaliselt luumuutustega kaasnevaid sümptomeid. Renaalse osteodüstroofia tunnuseid täheldatakse, kui GFR on langenud 50%-ni referentsväärtusest (KNH 3. staadium). K/DOQI juhendis soovitatakse KNH 5. staadiumis mõõta veres kaltsiumi ja fosfori taset kord kuus, PTH taset vähemalt iga kolme kuu järel. Kaltsiumi ja fosfori sisaldus peaks jääma normi piiridesse. PTH taset tuleks hoida 2–3kordse normi piires. Suuremate PTH väärtuste korral kasutatakse raviks kaltsitriooli (15).

Neerudel on tähtis roll happe-leelistasakaalu säilitamisel, atsidoos tekib tavaliselt GFR langusel alla 30 ml / min / 1,73 m² (KNH 4. staadium). Vere bikarbonaatide taseme langusel alla 22 mmol/l on näidustatud asendusravi.

Kõikides KNH staadiumites tuleb tähelepanu pöörata laste toitumise adekvaatsusele, eriliselt tähtis on see neeruasendusravil olevatel lastel, kellel on valguvaeguse tekke risk suur. Aastaid on soovitatud vähese valgusisaldusega dieeti KNH progresseerumise pidurdamiseks. Selliste dieetide efektiivsus jääb aga siiski küsitavaks. MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) uuring ei leidnud kinnitust vähese valgusisaldusega dieedi tõhusus mittediabeetilise neeruhaiguse progresseerumise pidurdamisel (15).

Täiendav enteraalne toitmine on näidustatud, kui lapse haigusest tingituna tekib energia- ja valguvaegus. Lühiajaliselt võib kasutada nasogastraalsondi. Eelistatud meetodiks on gastrostoomi rajamine, nt perkutaanne endoskoopiline gastrostoom (10).

KNH 4. staadiumis toimub patsientide ettevalmistamine neeruasendusraviks ja 5. staadiumis alustatakse NARi. Erinevates riikides on NARi meetodite eelistus varieeruv. See sõltub suurel määral riigi sotsiaal-majanduslikust olukorrast ja tervishoiu rahastamisest.

Arenenud riikides on lastel kõikides eärühmades eelistatuimaks neeruasendusravi meetodiks neerusiirdamine. Kirjanduse

andmetel oli Põhja-Ameerikas lõppstaadiumi neerupuudulikkusega lastest 16% -l esmaseks NARi meetodiks neerusiirdamine. 3/4 lastest said neerutrantsplantaadi 3 aasta jooksul NARi alustamisest. Kõige kõrgem transplanteerimise tase on Hispaanias (15 patsienti miljoni inimese kohta), järgnevad Ameerika Ühendriigid. Peritoneaaldialüüsi eelistatakse Soomes (73% -l kõikidest laste NARi juhtudest), Uus-Meremaal (71%) ja Šotimaal (67%). Peritoneaaldialüüs on dialüüsi meetoditest eelistatud väikelastel, enamasti kasutatakse automaatset peritoneaaldialüüsi (5).

NARi esmaseks meetodiks kõigil kolmel lapsel Tallinna Lastehaiglas oli peritoneaaldialüüs.

KROONILISE NEERUHAIGUSE PROGRESSEERUMINE

KNH progresseerumist mõjutavad mitmed riskitegurid (nt hüpertensioon, proteiinuuria, rasvumus) ning geneetilised, rassilised, vanuselised ja soolised iseärasused. Rasvumusega kaasnevad hüpertensioon, albuminuuria ja düslipideemia võivad omakorda mõjutada KNH progresseerumist. On andmeid, et teatud GN vormide (FSGS) korral on haigestumus ülekaa-

Tabel 9. Kroonilise neeruhaiguse tüsistused

Kardiopulmonaalsed	Hüpertensioon Kopsuturse Kongestiivne südamepuudulikkus Ureemiline perikardiit
Gastrointestinaalsed	Anoreksia Mahajäämus ealisest kasvust Iiveldus, oksendamine Kaalulangus Gastroösofageaalne reflukshaigus Verejooks Ösofagiit, gastriit, duodenaalhaavand, koliit
Neuromuskulaarsed	Müopaatia Perifeerne neuropaatia Entsefalopaatia
Psühholoogilised	Mahajäämus koolis Mälu halvenemine
Dermatoloogilised	Kahvatu jume Naha sügelemine Dermatiit
Hematoloogilised	Verejooks Aneemia
Immunoloogilised	Aeglane haavade paranemine Infektsioonid
Günekoloogilised	Menstruatsioonitsükli häired

lulistel suurem. Kirjanduse andmetel toimub kongenitaalse neerupatoloogiaga lastel haiguse progresseerumine lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni aeglasemalt kui glomerulaarsete haigustega patsientidel (5).

Hüpertensioon koos proteiinuuriaga on oluline riskitegur primaarse neeruhaiguse progresseerumisel nii lastel kui ka täiskasvanutel. Nii eksperimentaalsed kui ka kliinilised tööd on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) blokeerivate ravimitega lisaks antihüpertensiivsele toimele ka reno-, vaso- ja kardioprotekteerivad omadused, mistõttu neeruhaiguse progresseerumine aeglustub usutavalt võrreldes juhtudega, mil RAASi blokaatoreid ei ole kasutatud (3, 11).

KNH progresseerumisel tekkida võivad tüsistused on esitatud tabelis 9 (1).

Võrreldes täiskasvanutega on suremuse näitajad lõppstaadiumi neerupuudulikkuses lastel oluliselt väiksemad. Põhiliseks surmapõhjuseks on kardiovaskulaarsed haigused, mis sageli tekivad lisandunud infektsiooni tagajärjel. Neeruasendusravil olevatel lastel on suur risk vasaku vatsakese hüpertroofia ja düslipideemia tekkeks. Dialüüsravi saavate väikelaste suremuse näitajad võrreldes vanemate lastega on suuremad. Lõppstaa-

diumi neerupuudulikkusega lastest 80%-i on elulemus vähemalt 10 aastat ja vanusest sõltuv suremuse näitaja on 30–150 korda suurem kui tervete laste populatsioonis (12). Transplanteeritud neeruga laste suremuse näitaja (13,1 surmajuhtu 1000 patsiendi kohta aastas) on väiksem võrreldes ootelehel olevate patsientidega (17,6 surmajuhtu 1000 patsiendi kohta aastas). 0–14aastastel dialüüsravil olevatel lastel on eeldatav eluea pikkus 18,3 aastat, sama näitaja transplanteeritud neeruga lastel on 50 aastat (5).

KOKKUVÕTE

KNH lapseas on harv ning on Eestis esindatud vaid üksikute juhtudega. Eesti lasteasutuste praktiline kogemus KNHga laste jälgimisel ja ravimisel on väike. See fakt oli ka selle ülevaateartikli kirjutamise aluseks, sest parem õppida teiste kogemustest kui enda vigadest. Tänu koostööle Eesti täiskasvanute nefroloogidega ja välismaa kolleegidega on sujunud meie töö väikeste patsientide ravimisel. Hea koostöö on meil ka Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku ja neerusiirdamise tööruhuga, mille tulemuseks oli 2008. aastal edukas neerusiirdamine Tallinna Lastehaiglas ravil olnud 14aastasel tütarlapsel.

ylle.toots@lastehaigla.ee

KIRJANDUS

- Kaplan BS, Meyers KEC. Pediatric Nephrology and Urology. Philadelphia: Mosby Inc.; 2004.
- Mak RH. Chronic kidney disease in children: state of the art. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1687–88.
- Rosenberg M. Krooniline neeruhaigus – üleilmne tervishoiuprobleem. *Eesti Arst* 2009;88:319–23.
- Patel SS, Kimmel PL, Singh A New clinical practice guidelines for chronic kidney disease: a framework for K/DOQI. *Semin Nephrol* 2002;22:449–58.
- Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1999–2009.
- Lilienthal K. Krooniline neerupuudulikkus, krooniline neerukahjustus. *Lege Artis* 2009;5:13–5.
- Brandt JR, Wong CS, Hanrahan JD, et al. Estimating absolute glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:170–82.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12.
- Data of ESPN/ERA-EDTA Registry. <http://www.espn-reg.org>.
- Rees L, Webb JA, Brogan PA. Paediatric Nephrology. New York:Oxford University Press; 2007.
- Ots M. Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. *J Am Soc. Nephrol* 1998;9:224–30.
- McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 2004;350:2654–62.
- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National kidney disease foundation's kidney disease outcomes quality initiative. clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evolution, classification and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416–21.
- Filler G, Mylrea K, Feber J, et al. How to define anemia in children with chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol* 2007;22:702–7.
- Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* 2008;23:705–16.

SUMMARY

Chronic kidney disease in children

Worldwide, the number of patients with chronic kidney disease (CKD) is rising markedly, especially in adults, and CKD is now being recognized as a major public health problem. Pediatric CKD patients (< 20 years of age) constitute a very small but important proportion (2-5%) of the total CKD population.. Most information on CKD originates from data available on end-stage renal disease, i.e. the terminal stage of CKD when renal replacement therapy becomes necessary to sustain life. Little information is available on the prevalence of the earlier stages of CKD,

as patients are often asymptomatic. The diagnostic and therapeutic approach to CKD should focus on primary prevention, early detection and aggressive management. Chronic kidney disease has a significant impact on the child and family. Children are in the formative stages of development and are therefore particularly vulnerable to the adverse effects of CKD. Hypertension and proteinuria are key players in of renal disease progression. Therapeutic strategies to prevent progression should comprise blood pressure control and lowering of proteinuria.

Ferrari kontseptsiooni rakendamise kogemused seljaajusongaga laste taastusravis

Kirsti Pedak – Tallinna Lastehaigla

Võtmesõnad: seljaajusong, füsioteraapia, Ferrari kontseptsioon

Neuraalorü defektiga laste elulemus on oluliselt suurenenud ning nende laste rehabiliteerimine on saanud tõsiseks väljakutseks multidistsiplinaarsele meeskonnale. Taastusraviarst A. Ferrari esitles 1985. a esimest korda seljaajusonga ravikontseptsiooni, mille aluseks on liikumisfunktsiooni loomuliku arengupotentsiaali ärakasutamine, õigeaegne abivahenditega toetamine ja järjepidev õpetamine. Artiklis on tutvustatud 2000. aastal sündinud torakolumbaalpiirkonna meningomüelotsele ja sügava alumise patrapareesiga lapse haigusjuhtu, mille käsitlemise käigus kasutati kirurgilist ravi, staatilisi ja dünaamilisi ortoosi ning järjepidevat arendamist, tänu millele on laps saavutanud iseseisva liikumisvõime ja sulandunud edukalt ühiskonda.

Neuraalorü defekti (NTD) all mõeldakse erinevaid raskeid pea- ja seljaaju väärarendeid, mis tekivad varases embrüonaalstaadiumis. Ilma ravita surevad selliste anomaaliatega lapsed tavaliselt esimesel eluaastal. Surma kahe esimese eluaasta jooksul põhjustab peamiselt hüdrotsefaalia (HC) või intrakraniaalne infektsioon. NTDga laste elulemus on seoses meditsiini arenguga

oluliselt suurenenud ning nende laste rehabiliteerimine on saanud tõsiseks väljakutseks multidistsiplinaarsele meeskonnale.

Artikli **eesmärgiks** on anda esmane ülevaade NTD ühe sagedamini esineva vormi – seljaajusonga ehk *meningomyelocele* (MMC) – patogeneesist, sellega kaasuvatest primaarsetest ja sekundaarsetest probleemidest ning optimaalse arendustegevuse võimalustest. Füsioterapeudi teadlikkus nendest aspektidest annab võimaluse oma tegevust paremini korraldada ja tulemuslikumalt ellu viia.

TUGIAPARAADI JA MOTOORIKA HÄIRED SELJAAJUSONGAGA HAIGEL, KÄSITLUSE ÜLDPÕHIMÕTTED

MMC-lapse motoorse ja sensoorse kahjustuse ulatus võib varieeruda selle puudumisest kuni täieliku halvatuseni. Samas võivad pareesid jt neuroloogilised kõrvalekalded tekkida ka hilisemas eluperioodis peamiselt *tethered cord*'i sündroomina, HC või Chiari II tüüpi malformatsiooniga seotud häiretena.

MMC korral esineb lõtv halvatus kahjustuse ülemisest piirist kaudaalsele. Kaasuvad lülisamba deformatsioonid ja selgroolülite defektid, võivad areneda küfoos ja/või skolioos. Halvatud jäsemetes on enamasti tõsised troofika- ja kasvuhäired. Võivad esineda ka rasked kusepõie ja pärasoole funktsiooni häired.

Ravi õigeaegne alustamine ja selle etapi viisi planeerimine on määrava tähtsusega. Liikumiseelduste efektiivne ärakasutamine on võimalik vaid enne 10. eluaastat, sest

liikumisvõime kahaneb teisel eludekaadil seoses keha dimensioonide ja energiakulu suurenemisega (1).

Patsiendi edaspidine liikumisvõime on seotud peamiste võtmelihastega: *m. ilopsoas*, *m. gluteus medius*, *hamstring*-lihased (reie tagapinna painutajalihased) ja/või *m. quadriceps femoris*. Näiteks, kui lapse *m. quadriceps femoris*'e jõudlust saab esimesel kolmel eluaastal hinnata heaks, on eeldused iseseisvaks kõnniks olemas. *M. gluteus medius*'e jõudlust peetakse aga parimaks ennustajaks, kas kõnniortoosid on vajalikud või mitte (2).

Keharaskuse siirdamisel ja kõndimisel on võtmeprobleemiks saavutada stabiilne kehaasend ja selle sümmeetrilisus. Stabiilne kehaasend on oluliseks teguriks funktsionaalse ülesande efektiivseks täitmiseks. Sümmeetrilisus on tähtis liigesestressi ja deformeeruva jõu minimeerimiseks, et võimaldada lihaste optimaalset töötamist. Tuleb silmas pidada, et motoorne defitsiit, mis lapseas võib tunduda tähtsusetu, võib seoses kehaproportsioonide muutumise ja kaalu suurenemisega täiskasvanueas põhjustada tõsiseid funktsionaalseid probleeme. Nende probleemide tulemuslikuks käsitlemiseks on ülioluline püüda vältida ka luustiku deformatsioone ja liigesekontaktuure, mis tekivad enamikul MMCga lastest, kuid mille raskusaste on korrelatsioonis väärarendi raskusega (2, 3).

FERRARI KONTSEPTSIOONI PÕHIPRINTSIIBID

Itaalia taastusraviarst Adriano Ferrari, järgides Milaini-Comparetti traditsioone, on saavutanud tuntuse neuromuskulaarsete haigete kompleksravis, sest ta esitles 1985. a esimesena uudset käsitusviisi MMC-ravis, lähtudes laste motoorsetest arenguetappidest. Seda teoreetilist mudelit on proovitud üle 400 patisendil Malaisia Biogeneetika Instituudis (3).

Kontseptsioon toetub kolmele põhikomponendile:

1) neuroloogiliste ärajäämanähtude adekvaatsele hindamisele;

2) funktsionaalse toimetuleku adekvaatsele prognoosile;

3) arengut toetavate abivahendite, füsioteeraapia ja kirurgilise ravi planeerimisele.

Kontseptsiooni põhimudeliks on lapsega kaasneva liikumisfunktsiooni loomuliku arengupotentsiaali ärakasutamine. Nii nagu tervel lapsel nii ka MMC-lapsel on motiveeritus liikumiseks ja kõik võimalused nende mootorsete oskuste arenemiseks, mis ei ole otseselt haaratud patoloogilisest protsessist. Neuroloogiliste ärajäämanähtudega lapse motoorse arengu eeldused sõltuvad sellest, millised lihasegrupid ja kui sügavalt need on kahjustatud. Esimesest lumbaallülist kaudaalsemale jääva kahjustustaseme korral näitab analüüs Ferrari kontseptsiooni järgi, et selle lapse rehabilitatsioon tuleb rajada eeldusele kahjustusest hoolimata tulevikus seisma ja kõndima hakata (2, 3)

MMC-lapse rehabilitatsioon Ferrari kontseptsiooni alusel planeeritakse tema esimestest elukuudest. Kui laps viibib haiglas, peaksid lapse vanemad juba seal saama põhiliste hooldusvõtete ja tegevuste kohta juhised, mille esmaseks eesmärgiks on vältida kontraktuuride tekkimist. Juhiste andmisel on oluline vanemale selgitada tema lapse probleemide olemust ja luua koostöös vanematega sellest tulenev realistlik raviplaan. Raviplaan koostamisel on oluline kõikide erispetsialistide (raviarst, ortopeed, füsioterapeut, ortoosimeister) koostöö.

Esimese kuue elukuu jooksul on MMC korral iseloomulik lihaste hüpotoonia. Esineb puudulik peasendi kontroll, rigiidne selja- ja kaelaosa. Ülajäsemetes võib esineda kombineeritult nii hüpotoonust kui ka spastilisust. Füsioterapeudi ülesandeks sel perioodil on juhendada vanemaid lapse hooldamisvõtete suhtes (lapse kandmine, asetamine alusele, istuma- ja magamapanek), et tagada pea ja keha adekvaatne asend.

Lapse 6. ja 12. elukuul on vajalik lihasefunktsioonide taashindamine, et kindlustada laps vajaduse korral sobilike ortoosidega. Soovitavad on passiivsed harjutused alajäsemetele, et säilitada liigeste liikuvust

ja verevarustust. Tähelepanu tuleks pöörata põhiliikumiselementide arendamisele nii palju, kui kahjustus võimaldab (4).

Ortopeedilised abivahendid on väga olulised kogu ravikontseptsioonis füsioteraapia ja kirurgiliste ravivõtete kõrval. Nende kasutamise peamine eesmärk on väärarengulisi liigeseid ja luustikku toetada ning asendit korrigeerida. Nii õnnestub ennetada sekundaarseid kahjustusi. Toefunktsiooni täidavad peamiselt nn staatilised ortoosid ja asendilahased. Dünaamiliste abivahendite eesmärgiks on kompenseerida lihasjäõudluse defitsiiti, rakendades neid õigel ajal ja kahjustusespetsiifiliselt. Ortooside rakendamist tuleb alustada kõige enam liikumist takistavast kohast, hinnata liigutusi ja liigutusvõimekust, kõnnimustrit ilma abivahendi või toeta ning abivahendiga. Seejuures tuleb hinnata nii primaarseid kui ka sekundaarseid deformatsioone, mis võivad olla tingitud liikumishäirest.

Valede otsuste tegemine sobivate kõnniortooside valikul võib hilisemas perioodis põhjustada sekundaarsete deformatsioonide tekke. Ka ebarealistlike eesmärkide püstitamine ja nendega seotud ebaadekvaatsete ravivõtete rakendamine võib kaasa tuua lapse motoorse suutlikkuse vähenemise. Juba väikesele lapsele on oluline kasutada mänguasendiks seisulaua seismist ettevalmistusfaasina kõnniortooside kasutamiseks. Seljaaju torakaalosa kahjustuse korral vajab laps ortooset toetusega puusast või rindkerest ja tavaliselt kasutab alguses rollaatorit liikumise toetamiseks. Järgmise etapina tasakaalu ja liikumise paranedes, kui laps õpib kandma keharaskust ühelt jalalt teisele, võib alustada kõnni harjutamist, kasutades toetuseks mitme toetuspinnaga karke. Selle alusel, kuidas ja kui kaua laps iga päev oma ortooset kannab, saab kindlaks teha, kas abivahendid on tõhusad ja kasutatavad ning õigesti valitud. Kui täheldatakse liigete liikuvuse ja lihastoonuse dünaamikat halvenemise poole või ortopeediline abivahend ei ole kantav, tuleks otsida viga ortooside sobivuses.

Teadmine võimalusest oma võimekust parandada motiveerib last edasi treenima.

Teraapia käigus peab füsioterapeut mõtteliselt välja joonistama lapse füsioloogilise normaalse arengu ning teda vajalike abivahenditega ja õigel ajal toetades saavutama prima funktsionaalse tulemuse ja arengu järjepidevuse. See on kõik koos aastaid kestev õppeprotsess, mille käigus laps õpib oma defitsiiti kompenseerima (3, 5).

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

Poeglaps R.K. sündis 2000. aastal planeeritud keiserlõikest 37.–38. rasedusnädalal sünnikaaluga 3500 g, Apgari hindega 8/8. Lumbosakraalpiirkonnas oli suuremõõtmeline avatud kestadega meningomüelotseele. Kohe tehti korrigeeriv kirurgiline ravi: seljaajusonga plastika ja ajuvatsakeste šunteerimine hüdrotsefaalia tõttu.

2. elukuul toimus esmane füsioterapeutiline hindamine. Seliliasendis ilmnes asendiasümmeetria: kehatüve fleksioon vasakule. Esinesid spontaansed liigutused kätes, liigutused olid aktiivsemad paremas käes. Laps painutas minimaalselt jalgu puusaliigestest, sirutus puudus, labajala aktiivne dorsaal- ja plantaarfleksioon puudus, esines mõlemapoolne kompjalg. Rahuolekus olid jalad laias abduktsiooni-fleksiooniaendis. Esmase nõustamise käigus anti emale juhised passiivsete amplituudiharjutuste kohta alajäsemetes kontraktuuride tekke ennetamiseks ja troofika parandamiseks. Valmistati staatilised ortoosid hüppeliigese asendi korrektsiooniks. Lamatiste profülaktika eesmärgil oli esialgu lubatud fikatsioon korruga 30 minutit, mida pikendati nädala jooksul kuni 1 tunnini. Võimalike kaasnevate troofikahäirete vältimiseks jälgiti ka teiste abivahendite survet nahale ja vajaduse korral korrigeeriti kohe nende sobivust. Kompjalg osutus väga hästi ortoosidega korrigeeritavaks.

3. elukuul alustati imiku asetamist kõhuli, kasutades rindkere toetuseks U-kujulist patja, et soodustada pea asendi korrektsiooni ja fikatsiooni, samuti toereaktsiooni küünarvartele. Aktiivselt seljalt kõhule pööramist alustas laps 7. elukuul.

7. elukuust kuni 12 kuu vanuseni püstitati eesmärkideks põhiliikumiselementide ja liigutusspiraalide arengu soodustamine. Tegeleti passiivsete liigutusamplituudide säilitamisega puusa- ja põlveliigestes ning hüppeliigestes. Seljaaju torakaalosa kahjustuse tõttu vajas laps toetatud istumisasendit istumiskorseti abil, et käed jääksid tegutsemiseks vabaks. Jätakuvalt rakendati puhkeaegeid staatilisi ortoose. Roomamisvalmiduse tekkides kasutas laps asümmeetrilist liikumismustrit, mistõttu ostus vajalikuks lapsevanemate nõustamine jälgimaks, et pleegilised alajäsemed ei jääks lapse keha alla, ja vältimaks luumurudusid. Seetõttu tekkis vajadus roomamiseks vajaliku alternatiivse abivahendi järele, milleks sobis hästi nn ratastega roomamislaud, mis andis võimaluse ülakeha ja käte jõu rakendamise edasiliikumiseks. Laps sai paremad võimalused ümbritseva keskkonna uurimiseks, samas tagati liikumise sümmeetrilisus. Regulaarselt trenniti istumistasakaalu.

1,5aastaselt kasutati püstise asendi saavutamiseks 2 korda päevas ratastega seisulauda, mis tagas lapsele suurema iseseisvuse ümbritseva tutvumiseks.



Foto. Dünaamiliste ortooside kasutamine MMCga lapsel.

2aastaselt tehti seoses kiirelt progresseeruva lülisambadeformatsiooniga selgroooperatsioon, lülisammas fikseeriti Th 1 – L 5 ulatuses.

4aastaselt oli laps psühhomotoorselt valmis alustama treeningut kõnniraami kasutuselevõtuks. Arvestades kahjustuse kõrgust (Th 11 – L 1) vajas laps rindkere korsetiga SALERA kõnniortoosi (SO). SO töötab järgmisel põhimõttel: a) kandes keharaskuse lateraalsele, toetudes kargule või kõnniraamile, vabastab patsient hoojala; b) hoojalg liigub gravitatsiooni toimel ekstensioonist fleksiooni, ja kasutades *m. latissimus dorsi*'t, juhhib patsient tugijala ekstensiooni. Spetsiaalne tross-süsteem tagab õigesti ajastatud rütmi korral retsi-prookse kõnni. Liikumise pidurdamiseks tuleb patsiendil keharaskus kanda mõlemale jalale.

SO kasutuselevõtt eeldab lapse väga head motivatsiooni ja pere tugevat toetust. Abivahend eeldab nii aktiivset tegevust füsioterapeudi juhendamisel vähemalt 2 korda nädalas kui ka perepoolset igapäevast tegevust kodus.

9 aasta vanusena kõnnib laps aktiivselt kõnniraamiga ja kõrvalabita kodukeskkonnas, koolis liigub ratastooliga, kuna koolikeskkond ja tingimused ei võimalda kõnniraami kasutamist. Tänu retsi-prookse kõnniraami kasutamisele on paranenud lapse enesehinnang ja laienenud suhtlusringkond. Kõnniraami regulaarne kasutamine on parandanud ka põie ja soolestiku funktsiooni, samuti jäsemete verevarustust, vähendades osteoporoosiohtu. Mis kõige tähtsam, laps on saavutanud küllaltki suure iseseisvuse (vt foto).

KOKKUVÕTE

Ferrari kontseptsioon on kulukas, kuna vast-sündinueast peale rakendatakse kallihinnalisi abivahendeid: spetsiaalseid ortoose ning dünaamilisi tugivahendeid. Hinna kaalub üles lapse oluliselt suurenenud motiveeritus liikumiseks vertikaalasendis ja ainulaadne võimalus kohanduda ühiskonda tervete lastega võrdsel tasemel.

KIRJANDUS

1. Stark G.D. Spina bifida – problems and management. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1997.
2. Michael Th, Moers, A. Physiotherapie und orthosenversorgung bei spina bifida: nach dem konzept von A. Ferrari. Berlin: Springer; 2002.
3. Michael Th, Mores A. Spina bifida. Das Berlinen konzept. Berlin: Sozialpädiatrisches Zentrum; 1992.
4. Campbell S. Physical therapy for children. New York: Elsevier; 2006.
5. Michael Th. Dynamic orthosis for children with meningomyelocele: adapted physical activity. An interdisciplinary approach. Berlin: Springer; 1990.

SUMMARY

Experience with implementation of the Ferrari concept in rehabilitation of children with spinal cord hernias

Survival of children with neural tube defects has significantly improved and rehabilitation of those children has become a serious challenge for the multidisciplinary team.

Physiotherapist A. Ferrari was the first to present a concept for treatment of spinal cord hernias in 1985, which is based on the mobilisation of the natural development potential of motor functions, timely aid support and consistent teaching.

A case of a child born in 2000 with meningomyelocele of the thoracolumbal region and deep inferior paraparesis is described. Surgical correction of the defect was performed immediately, later different methods of physiotherapy, and static and dynamic orthoses were applied. In the ninth year of life, owing to dynamic orthoses, he is able to move independently at school and is characterised by relatively successful social adaption.

Sapiteede atreesia tõttu teostatud elusdoonori maksa transplantatsioon lapsel. Ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Katrin Luts – Tallinna Lastehaigla

Võtmesõnad: maksatransplantatsioon, elusdoonorlus, sapiteede atreesia

Sapiteede atreesia korral osutub sageli vajalikuks maksatransplantatsioon. Kuna imikute ja väikelaste suremus kadaveerse doonorelundi ootelehel olles on suur, on üha enam kasutust leidnud elusdoonori maksa siirdamine. Siirdamise järel ohustab last nii doonorelundi äratõuge kui ka ravist tulenevad infektsioonidega seonduvad probleemid.

Artiklis on kirjeldatud lapse haigusjuhtu, kellele esimese lapsena Eestist siirati elusdoonori maks. Patsient viibis pärast sündi lastehaiglas ebaselge põhjusega ikteruse tõttu. 2,5kuuselt teostati operatsioon, sest kahtlustati sapiteede atreesiat. Diagnoos leidis kinnitust, kuid esmasest kirurgilisest ravist püsivat efekti ei saadud. Elupäästvaks ravivõimaluseks oli maksasiirdamine, mis teostati Stockholmis Huddinge haiglas. Doonoriks oli lapse ema. Siirdamise järel on lapse maksafunktsioon olnud hea, püsinud on posttransplantatiivse lümfoproliferatsiooni oht. Probleemiks on seni jäänud ebaselge põhjusega malabsorptsioonisündroom.

Lapseeas on maksatransplantatsiooni vajadus harv. Maksasiirdamise näidustuste struktuur lastel erineb olulisel määral täiskasvanute omast.

Maksatransplantatsiooni lapsel üritati esimest korda teha 1963. aastal 3aasta-

sele sapiteede atreesiaga sündinud lapsele. Patsient suri operatsiooni käigus verekaotuse tõttu. Neli aastat hiljem sooritati tõeliselt õnnestunud maksatransplantatsioon 1,5aastasele hepatotsellulaarse kartsinoomiga lapsele (1). Seoses kirurgilise tehnika ja tsütostaatilise ravi arenguga alustati 1980ndatel Ameerika Ühendriikides ja Euroopas mitmete maksatransplantatsiooni kliiniliste programmidega.

Maksatransplantatsioon on tänaseks üle 20 aasta olnud paljudel juhtudel ainsaks ravivõimaluseks lõppstaadiumi maksapuudulikkusega lastele. Maksatransplantatsioon ei ole tänapäeval mitte ainult elupäästvaks, vaid ka elukvaliteeti oluliselt parandavaks raviks juhtudel, kus ei ole tegemist eluohtliku haigusga. Oodatavaks maksatransplantatsiooni vajaduseks lastel arvatakse olevat 1 transplantatsioon 2–3 miljoni inimese kohta aastas (1).

1990ndate algusega võrreldes on maksatransplantatsioonijärgne 5 aasta elulemus 2000ndate lõpuks suurenenud 75%-lt 85%-ni. 40–60% maksasiirdamist vajavatest lastest on alla 2aastased. Transplantatsioonieelses perioodis on suremus kõige suurem alla 1-aastaste laste vanuserühmas. 7–15% lastest sureb ootelehel olles (1). Suurim on suremus neil, kes ootavad kadaveerset doonorelundit. Mida väiksem on laps, seda väiksem on tõenäosus sobiva aja jooksul saada sobiva suurusega kadaveerne doonor-elund. See on andnud põhjuse otsida teisti võimalusi. Kasutusel on vähendatud mõõtmega maksa, jaotatud maksa ja elusdoonorilt saadud maksa transplantatsioonid. Vähendatud mõõtmega maksa transplan-

tatsioon sai alguse 1990ndate teises pooles. Nüüdseks on sellest välja arenenud elusdoonorilt saadud maksa osa transplantatsiooni meetodika. Esimene elusdoonorilt saadud maks siirati edukalt 1989. a. Sellisel juhul tehakse doonorile vasakpoolne lateraalne hepatektoomia ning retsipiendile siiratakse maksa II ja III segment (2). Elusdoonori kasutamisel kerkib alati ka eetiline küsimus. Sellele on vastukaaluks ootelhel olevate laste suur suremus kadaveerse doonorelundi ootel. Kuna doonoriks on enamasti terve inimene, siis tema turvalisus jääb alati protseduuri primaarseks eelduseks. Maksasiirdamise algaastatel oli juhtivaks probleemiks doonororgani äratõuge.

Olulist positiivset rolli on maksasiirdamise tulemustele avaldanud tsütostaatilise ravi areng ja optimeerimine. Praegu on pärast maksasiirdamist peamiseks immunosupresseerivateks vahenditeks tsüklosporiin ja takroliimus. Seoses doonorelundi äratõuke vältimiseks kasutatava efektiivse tsütostaatilise ravi arenguga on päevakorralt kerkinud infektsioonidega seonduvad probleemid. Üheks enam kardetumaks on Epstein-Barri viirusega (EBV) seostatav transplantatsioonijärgne lümfoproliferatiivne haigus. Seoses asjaoluga, et lapsed on enamjaolt EBV suhtes immunoloogiliselt "naiivsed", on nad sellest nakkusest täiskasvanutest enam ohustatud. Lastel on haigestumus maksatransplantatsioonijärgsesse lümfoproliferatiivsesse haigusse 2,8–20% ja suremus sellesse 60% (3).

Kaasasündinud sapiteede-atreesia on lääneriikides lastele maksa siirdamise näidustuseks üle 50%-l juhtudest. Teised põhjused maksa siirdamiseks on metaboolsed haigused (nt perekondlik kolestaas), fulminantne maksapuudulikkus ja autoimmuunsed maksahaigused (1).

Kaasasündinud sapiteede-atreesia on progresseeruv haigus, mis ei ole sünnimomendiks veel välja kujunenud. Tegemist on üsasiseselt ebaselge põhjusega tekkiva ja progresseeruvalt süveneva maksavälise sapiteede põletikulise haigusega, mille tagajärjel kujuneb postnataalselt sapiteede obliterat-

sioon (4). Kuna vastsündinu- ja imikueas on kolestaasiga kulgevate haiguste loetelu mitmekesine, on diferentsiaaldiagnostiliselt sapiteede atreesia diagnoosimine sageli keerukas ja eeldab teiste põhjuste välistamist. Oluliseks sapiteede atreesia sümptomiks on akoolilise väljaheite tekkimine esimestel elunädalatel. Sapiteede atreesia ravi on kirurgiline. Haigel eemaldatakse maksaväline sapiteede süsteem ja rajatakse portojejunostoom (Kasai operatsioon). Prognostiliselt on oluline Kasai operatsiooni teostamise aeg: optimaalseks peetakse operatsiooni tegemist enne 8. elunädalat. Kui operatsioon toimub hiljem, on enamasti intrahepaatilised muutused välja kujunenud, mistõttu suur osa neist lastest vajab esimestel eluaastatel maksatransplantatsiooni (1).

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

Patsient sündis ajaliselts, normaalselt kulgenud esimesest rasedusest ja sünnitusest. 5. elupäeval tekkinud süveneva ikteruse tõttu suunati laps uuringutele ja ravile Tallinna Lastehaigla vastsündinute osakonda.

Saabudes oli laps rahuldavas seisundis, esines väljendunud ikterus. Kõhukoopa-elundite suurenemist ei täheldatud. Kindlalt sapiteede atreesiale viitavat akooliliseks muutunud väljaheidet ei täheldatud.

Hüperbilirubineemia tõttu rakendati fototeraapiat. Maksaensüümide tase seerumis jäi referentsväärtuste piiridesse. Kuna analüüside alusel oli tegemist kerge kolestaasiga, siis uuriti haiget hemolüüsi, infektsioonide, ainevahetushaiguste, geneetiliste haiguste (α 1-antirüpsiini defitsiitsus) ja sündromaalse patoloogia (Alagille'i sündroom) suhtes. Kolestaasil põhjus ei selgunud, akoolilist väljaheidet ei tekkinud. Patsienti uuriti korduvalt ultraheliuuringul, kus kirjeldati tavalise struktuuriga maksa ja pilujat sapi põit. Süveneva ebaselge kolestaasi tõttu jäi siiski kahtlus sapiteede atreesia suhtes. Patsiendile teostati maksa stsintigraafia, mille järgi 22 tunni jooksul sapi eritumist soolde ei täheldatud. Leidu hinnati intrahepaatiliseks kolestaasiks. Analüüside

alusel jäi kolestaas püsima : ALT 29 u/l; AST 100 u/l; ALP 456 u/l; T-BIL 78 µmol/l; BIL-conj 54,4 µmol/l; GGT 1019 u/l; CHOL 4,38 mmol/l. Maksa sünteesisfunktsiooni parameetrid jäid referentsväärtustesse.

Sapiteede atreesia tõsise kahtluse tõttu tehti lapsele 2 kuu ja 20 päeva vanusena laparotoomia. Operatsioonil ilmnes suur ja konarliku pinnaga maks. Sapipõis oli rudimentaarne ja selle avamisel valendik puudus. Püüti sondeerida maksaväliseid sapiteid, kuid need olid sulgunud. Eemaldati maksa-väliline sapisüsteem, sapieritust maksast ei tekkinud. Rajati Y-kujuline portojejunostoom (Kasai järgi). Histoloogiliselt kirjeldati sapijuha fibrootilise ja hüoplastilisena, maksa sagarikes olid sapijuhakesed sapiga täitunud, maksarakud sisaldasid hulgaliselt sapipigmenti, portaalväljades esines sapijuhade proliferatsioon ja sapipais. Histoloogiline leid sobis kolestaasiga.

Operatsioonijärgsel 5. päeval alustati enteraalset toitmist. Lapse seisund oli rahuldav ja ta lubati 18. päeval pärast operatsiooni koju. Bilirubiini ja GGT väärtused veres püsisid muutumatusena.

2 päeva hiljem tekkis lapsel palavik ja ta hospitaliseeriti uuesti Tallinna Lastehaiglasse. Analüüsides ilmnes põletikuline aktiivsus veres, GGT-väärtus oli 1970 u/l. Verekülvis kasvas *E. coli*. Väljaheide oli muutunud akooliliseks.

Seisundit hinnati kui sepsist ja kolangiiti ning alustati ravi gentamütsiini, tseftriaksooni ja metronidasooliga. Ägedast põletikust patsient paranes.

Laps jäi jälgimisele Tallinna Lastehaigla pediatriline juurde. Raviks määrati ursodeoksükoolhape, D-vitamiin, K-vitamiin, E-vitamiin. Pärast läbipõetud kolangiiti hakkas lapse kõht suurenema, tekkis väljendunud hepatosplenomegalia ja astsiit. Kaaluive oli puudulik, laps oli täiesti isutu. Vajaliku kalorraaži tagamiseks alustati sondiga toitmist.

Oli ilmne, et patsient Kasai operatsioonist pikaajalist efekti ei saa ja ainukeseks võimaluseks on maksasiirdamine. Seda nõustused tegema kolleegid Stockholmi Huddinge

haiglast. Asuti otsima elusdoonorit. Lapse mõlemad vanemad läbisid vajalikud uuringud ITKH gastroenteroloogi juures. Sobilikuks doonoriks osutus ema. 9 kuu vanusena viibis laps koos emaga plaaniliselt Huddinge haiglas konsultatsioonil ja transplantatsiooni ettevalmistusel. Kolestaasimarkerid olid selleks ajaks positiivse dünaamikaga: T-BIL 40 µmol/l; BIL-conj 27,5 µmol/l; ALP 1092 u/l; GGT 147 µmol/l. Sel hetkel peeti transplantatsiooni tulevikus küll tõenäoliselt vajalikuks, kuid arvati, et vajadus ei teki lähiajal, sest kolestaasimarkerid olid vähenemistendentsiga. Uuriti ka tsöliaakiamarkereid, mis osutusid positiivseks.

Laps jäi taas edasisele jälgimisele Tallinna Lastehaigla juurde. Plaanilises korras tehti lapsele ösofagogastroduodenoskoopia, kus diagnoositi söögitoru varikoos, kuid ilma veritsuse tunnusteta. Verejooksu ohtu hinnati vähetõenäoiseks, sest patsiendil püsis trombotsüütide tase $150 \times 10^9/l$ piires, hemostaasinäitajad referentsväärtuste piires. Kuna probleemiks oli ka suur kõht, mida ei põhjustanud ainult hepatomegalia ega astsiit ning arvestades positiivseid tsöliaakiamarkereid, võeti uuringu käigus ka *duodenum*'i biopsia. Histoloogiliselt kirjeldati limaskestast hattude atroofiat ja krüptide hüperplaasiat. Seega oli patsiendil kaasuvaks haiguseks tsöliaakia.

3 nädalat pärast Huddinge haiglas konsultatsioonil viibimist järjekordsesse kontrolli tules tekkis patsiendil verevõtmise ajal apnoehoog, teadvusekadu, tahhükardia, SaO_2 langus. Seisund stabiliseerus O_2 manustamisel maskiga. Analüüsides alusel ilmnes verekaotusaneemia. Kuna väljaheide oli musta värvi, diagnoositi söögitoru vaariksite verejooks. Alustati infusiooni oktreotiidiga, verejooks õnnestus peatada.

Kuna oli tekkinud tõsine portaalhüpertensiooni tüsistus, hospitaliseeriti patsient mõne päeva möödudes Huddinge haiglasse, kus vaariksite verejooks kordus veel kord. Tegemist oli eluohtliku portaalhüpertensiooniga ning 1 aasta ja 2 nädala vanusele patsiendile teostati maksasiirdamine. Siirda-

miseks kasutati ema maksa II ja III segmenti. Ema operatsioon ja postoperatiivne periood kulgesid tüsistusteta. Laps jäi Huddinge haiglasse 2 kuuks. Seal rakendati siirdamisjärge ravina takroliimust, prednisolooni, aspiiriini. Transplantatsioonijärge periood möödus tavapäraselt, välja arvatud Norwalkviiruse tekkene gastroenteriidi episood.

Hiljem on laps olnud jälgimisel Tallinna Lastehaigla juures. Maksa seisund on stabiilne. Transplantaadi äratõuketunnuseid ei ole ilmnenu. Patsiendil on määratud regulaarselt ka EBV DNA kvantitatiivne analüüs, mille tulemus on olnud kõrgetes väärtustes (max 143830 koopiat/ml), kuid siiani ei ole lümfoproliferatsiooni tunnuseid tekkinud. Sellekohane jälgimine toimub jätkuvalt.

Pärast transplantatsiooni jäi püsima puudulik kaaluüve (lapse kaal on võrreldes transplantatsioonieelse kaaluga, s.o 1 aasta vältel, suurenenud vaid 600 g) ja ebaselge geneesiga meteoristlik suur kõht. Kuna varem diagnoositud tsöliaakia tõttu on järgitud dieedisoovitusi, siis on kahtlus, et

malabsorptsiooni põhjus ei ole mitte ainult tsöliaakia ning haige vajab selles osas edaspidi lisauuringuid.

ARUTELU

Sapiteede atresia diagnoosimine jääb alati väljakutseks arstile. Kirjeldatud haigusjuhu korral mõjutas diagnoosi hilinemist akoolilise väljaheite puudumine. Diagnoosimist oleks võinud kiirendada eelnev maksa biopsia, sest hilisem maksa histoloogiline leid oli iseloomulik sapiteede atreesiale. Samas on tegemist progresseeruva haigusega, kus liiga vara tehtud biopsia korral võib leid olla väheinformatiivne. Stsintigraafilisel uuringul ilmnev intrahepaatiline kolestaas ei võimalda eristada selle põhjust ja kolestaasi puudumine uuringul ei välista sapiteede atreesiat. Haigusjuht on huvitav ka seetõttu, et juhtivaks probleemiks ei kujunenud mitte maksa puudulikkus, vaid portaalhüpertensioon, mille tüsistumist vaariks site verejooksuga hinnati algul vähetõenäoliseks.

Katrin.Luts@lastehaigla.ee

KIRJANDUS

1. Sokal E, Geoffrey C, Goulet O, et al. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report of the first World Congress Of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Ped Gastroenterol and Nutri* 2002;35:S159–S172.
2. Lacaille F, Sokal E. Living-related liver transplantation. *J Ped Gastroenterol and Nutri* 2001;33:431–8.
3. Smets F, Sokal E. Lymphoproliferation in children after liver transplantation. *J Ped Gastroenterol and Nutri* 2002;34:499–505.
4. Walker WA, Goulet O, Kleinman RE. Pediatric gastrointestinal disease. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2004.

SUMMARY

Living-related liver transplantation in biliary atresia

Living-related liver transplantation has emerged as a routine procedure in paediatric liver transplantation. Indications for liver transplantation are mostly congenital cholestatic diseases; more frequently, biliary atresia.

A case of a neonate with biliary atresia, who was hospitalised with icterus, is presented. Congenital biliary atresia was

suspected. Laparotomy and the Kasai operation were done at age of 2.5 months. Cholestasis decreased but there developed critical portal hypertension. At the age of 1 year 2 months living-related liver transplantation was performed at Huddinge Hospital, Sweden. In the postoperative period no complications were revealed, and hepatic function is compensated.

Spinaalne sarkoidoos lapseeas

Sirje Tarraste¹, Mari Laan¹,
Valentin Sander¹, Äli Tõnnov²,
Tõnu Vanakesa² – ¹Tallinna Lastehaigla,
²Põhja-Eesti Regionaalhaigla

Võtmesõnad: sarkoidoos, spinaalne sarkoidoos, diagnostika ja ravi, neurosarkoidoos lapseeas

Sarkoidoos on ebaselge etioloogiaga krooniline multisüsteemne granulomatoosne haigus. Enamasti haigestuvad 20–40aastased inimesed. Neurosarkoidoos lapseeas on väga haruldane haigus, mille kohta võib kirjandusest leida vähe ülevaateartikleid. Käesolevas artiklis on toodud neurosarkoidoosi, sh spinaalse sarkoidoosi esinemissagedus täiskasvanute ja laste seas ning diagnostika ja ravi põhimõtted. Närvisüsteemi biopsia teostamine ei ole neurosarkoidoosi diagnoosimiseks alati vajalik, piisab teadmisest, et närvisüsteemi kahjustusega patsient põeb teadaolevalt sarkoidoosi kui haigust üldse. Eelistatud radioloogiline uuring neurosarkoidoosi kahtluse korral on magnetresonantstomograafia (MRT). Artiklis on kirjeldatud haigusjuhtu, kus 16aastasel poisil diagnoositi spinaalset sarkoidoosi, kasutades lisaks kliinilislaboratoorsele leiule erinevate radioloogiliste uuringute ning kopsubiopsia tulemust.

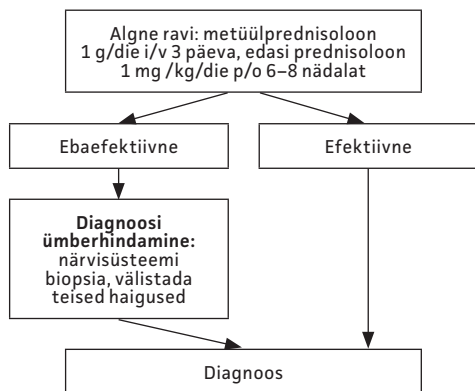
Sarkoidoosi üldine levimus varieerub 1–40 juhuni 100 000 inimese kohta, enam haiges-

tutakse Skandinaavia maades (1). Haigus võib haarata kopse, intratorakaalseid lümfisõlmi, nahka, silmi, maksa, südant, närvisüsteemi, lihaseid, luu-liigesesüsteemi, neerusid ja endokriinnäärmeid. Neurosarkoidoosi esineb ca 5%-l, sealjuures seljaaju haaratust aga alla 1% kõigist süsteemse sarkoidoosi juhtumitest (2–6). Neurosarkoidoosi sagedasimad kliinilised ilmingud on kraniaalnärvi mononeuropaatia (sagedamini 7. kraniaalnärv), perifeersetes närvides kahjustus, kesknärvisüsteemi haaratuse korral hüpotalamuse/hüpopüüsi kahjustus (magediabeet), ajukoore, väikeaju ja seljaaju kahjustus.

Spinaalse sarkoidoosi korral võib esineda arahnoidiit, ekstraduraalne või intraduraalne või intramedullaarne kahjustus. Seljaajus tekkivad granuloomid on kliiniliselt ja radioloogiliselt sageli eristamatud pahaloomulisest kasvajast. Haigetel võib kujuneda müelopaatia para- või tetrapareesiga, autonoomne düsrefleksia, radikulaarne sündroom, *cauda equina* sündroom (7).

Lapseea sarkoidoos on suhteliselt harv haigus, esinedes enamasti 13–15 aasta vanuses. Sarkoidoosi esinemissagedus alla 15aastaste laste seas on 1 juht ning alla 4aastaste laste seas 0,06 juhtu 100 000 lapse kohta (8). Neurosarkoidoosi esinemissagedus lapseeas ei ole täpselt teada ning selle kulg erineb haiguse kulust täiskasvanutel. 2003. a publitseerisid R. Baumann ja tema kaasautor ajakirjas *Pediatrics* uurimuse, kus oli analüüsitud senini inglise, prantsuse ja saksa keeles ilmunud kirjeldusi närvisüsteemikahjustuse sümptomitega kulgenud

sarkoidoosi juhtumitest lastel. Kokku leidsid autorid 29 sellist haigusjuhtu lastel vanuses 3 kuud kuni 18 aastat. Kõige sagedamini esinesid lastel krambid (38%), nii kraniaalnärvide kahjustust kui ka hüpotalamuse düsfunktsiooni ilmnas 21%-l juhtudest (9). Ühtegi spinaalse kahjustusega kulgenud haigusjuhtu ei olnud kirjeldatud.



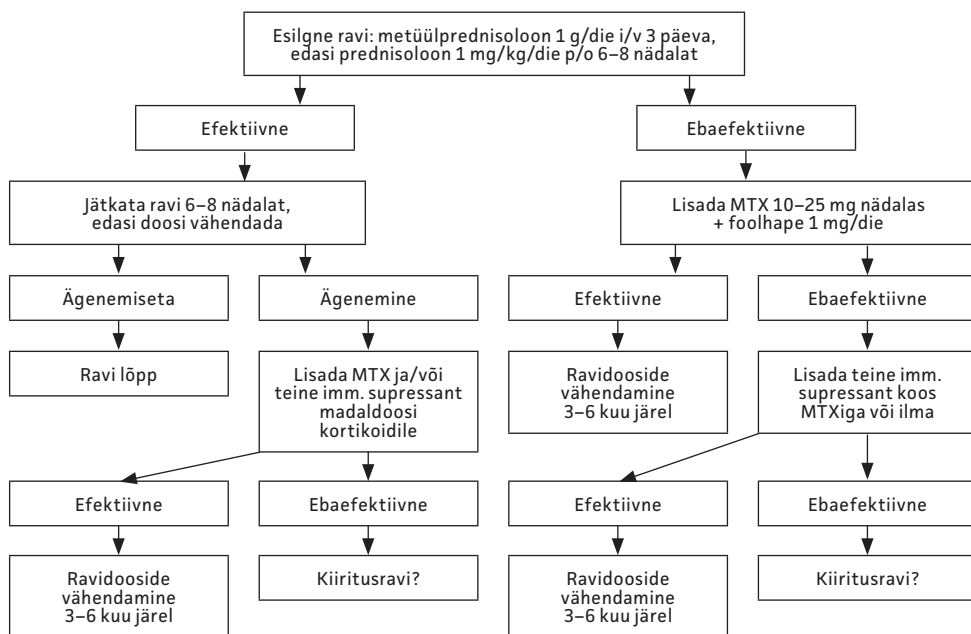
Joonis 1. Algoritm neurosarkoidoosi diagnoosimiseks neuroloogiliste sümptomitega aktiivse sarkoidoosiga haigel (7).

Sarkoidoosi diagnoosi kinnitab lisaks kliinilisele ja radioloogilisele leiule histoloogiliselt mittekaseossete granuloomide esinemine kahjustatud elundis. Neurosarkoidoosi kahtluse korral on eelistatud radioloogiline uuring MRT (2). Kui teadaoleva aktiivse sarkoidoosi diagnoosiga patsiendil ilmneb kesknärvisüsteemi kahjustus, võib alustada ravi kortikosteroidiga ilma kesknärvisüsteemi biopsiata (6). Diagnostika põhimõtted sellisel juhul on toodud joonisel 1. Angiotensiini konverteeriva ensüümi tase veres võib olla tõusnud, tserebrospinaalvedelikus on ensüümi tase tõusnud enam kui pooltel juhtudel (7).

Ravisoovitused neurosarkoidoosi puhul on toodud joonisel 2.

HAIGUSJUHT

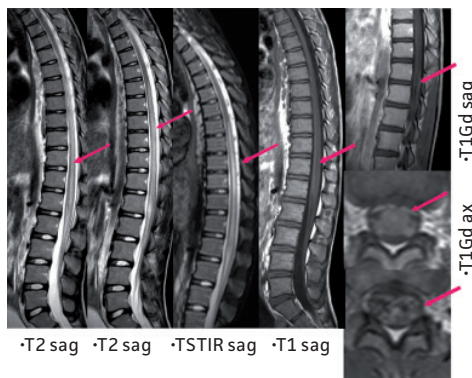
16aastane poiss hospitaliseeriti 2006. a mais Tallinna Lastehaiglas süveneva jalgade nõrkuse ja 1 nädala vältel kestnud urineerimishäire tõttu. Lapsel oli esinenud viimase 3 aasta jooksul tugev hingeldus füüsilisel



Joonis 2. Neurosarkoidoosi ravi algoritm (7).

MTX – metotreksaat

koormusel, 1 aasta vältel alaseljavalu ning lööve säärtel (diagnoositud paikne skleroderma) ning viimase 4 kuu jooksul ilmnes kaalulangus 3 kg võrra. Saabudes oli laps kahhektiline, pikkus 160 cm, kehakaal 40 kg. Lapsel oli subfebriilne kehatemperatuur, alumise parapareesi kliiniline pilt (liigutas vaid vasaku jala varbaid), ülevoolupõis (algsest põis kateteriseeritud, hiljem rajatud epitsüstostoom), roojapidamatus, säärtel ketendav punetav lööve nahaaluse koe tihennemisega, kerge polüuuria. Vereanalüüsid esines settereaktsiooni kiirenemine 33 mm/h, lümfopeenia, veres oli gamma-glutamültransferaas 159 U/l (norm < 45 U/l), antinukleaarsed antikehad tiitris 1 : 320 (norm 1 : 100), reumatoidfaktor 34 U/l (norm 0), proteinogrammis ilmnis hüpergammaglobulineemia ning immuunglobuliin G ja A taseme tõus. Muud maksa- ja neerufunktsiooni näitajad ning C-reaktiivne valk olid normis. Uriinis esines valgu tõus 0,25 g/l ning mikrohematuuria. Liikvor oli normaalse tsütoosi- ja valgu- ning elektrolüütide sisaldusega, kuid esines rohkest faage. Elektromüograafial ilmnis neurogeense kahjustuse leid alates L2 innervatsiooniga lihastes. EKG ja EHHOKG uuring näitasid müokardi võimalikku kahjustust, spiromeetrial esinesid restriktiivsed muutused. MRT-uuringul seljaajust (vt jn 3) leiti intramedullaarne ulatuslik infiltreeriv patoloogia Th7 lülikeha kõrguselt kuni seljaaju distaalse osani ning Th 4–8 lüli-



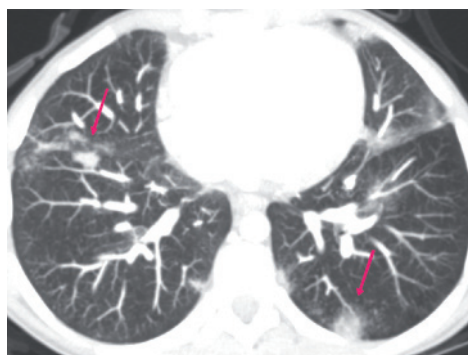
Joonis 3. MRT seljaajust.

kehade kõrgusel prevertebraalsel pehme-koeline kontrasteeruv mass. Kontrastaine süstimise järel oli jälgitav seljaaju katete ja närvijuurte kontrasteerumine. Röntgeni-ülesvõtte kopsudest oli patoloogilise leiuta (vt jn 4), kuid kompuutertomograafilisel



Joonis 4. Röntgen rindkerest.

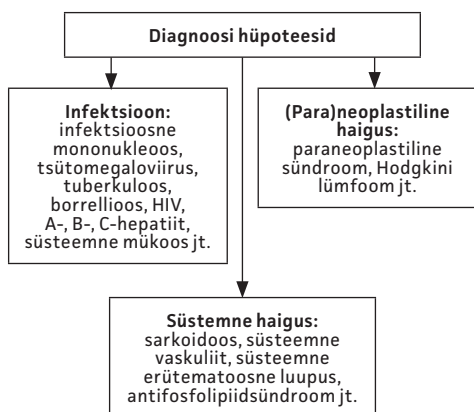
uuringul rindkerest ja kõhuõõnest leiti keskseinandis, kõhuõõnes retroperitoneaalselt ning pindmiselt iliakaalsel suurenenud lümfisõlmed, maksa ja põrna suurenenud, astsiit, võimalik nefriit ning miliaarsed nodulaarsed kolded kopsudes, subpleuraalsed sõlmed ning alveolaarseid tihendusi (vt jn 5). Seega oli tegemist seljaaju kahjus-



Joonis 5. Kompuutertomograafia rindkerest.

tusega kulgeva süsteemse haigusega ning diferentsiaaldiagnostika jätkus joonisel 6 toodud skeemi kohaselt.

Edasiste uuringute käigus välistati seroloogiliselt ja PCR-meetodil hulga infektsiooni

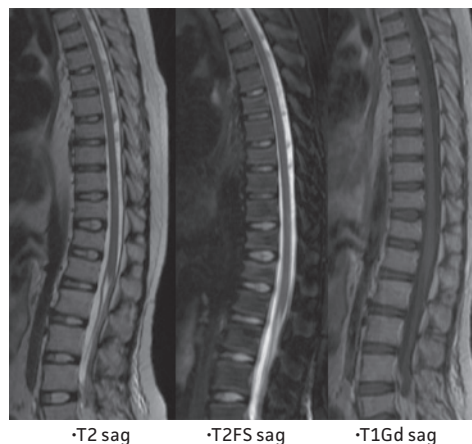


Joonis 6. Diagnoosi hüpoteesid lähtuvalt müelopaatiast.

sioonide, sealhulgas HIV ja tuberkuloosi esinemine, luüdi uuring oli normaalse leiuga, ei ilmnud silmade kahjustust, mis viitaks süsteemsele haigusele. Samas leiti veres oluline CD3 ja CD4 lümfotsüütide taseme langus ning CD19 lümfotsüütide ja angiotensiini konverteeriva ensüümi taseme vähene tõus. Nahabiopsia uurimine andis vastuseks lipoidse nekrobioosi. Sarkoidoosikahtluse tõttu tehti Põhja-Eesti Regionaalhaiglas videotorakoskoopiline kopsu kiilreseksioon. Kopsubiopsia leiu põhjal järeldati, et tegemist on mittenekrootilise granulomatoosse põletikuga, mis enam sobib sarkoidoosile.

Patsiendil diagnoositi kliinilise, radioloogilise ning histoloogilise leiu alusel kombineeritud paikmete sarkoidoosi (D86.8) ning alustati ravi vastavalt joonisele 1 toodule. Esialgse raviga – metüülprednisoloon 1 g kuni 825 mg/kg i/v 3 päeval ning prednisoloon 1,5 mg/kg/päev suu kaudu 8 nädala vältel ning edasi vähenevates annustes – patsiendi seisund paranes, taandus palavik, roojapidamatus, noormees sai mõnevõrra liigutada mõlemat jalga, aga samas kujunesid spinaalse automatismi tunnused. Immuunmoduleeriva ravimina ei õnnestunud ravi skeemi lisada metotreksaati, kuna juba lühiaegse ravi korral tekkis vaatamata foolhappe lisamisele korduvalt vere transaminaaside

taseme tõus, patsienti ravitakse asatiopriiniga. 3 kuud pärast ravi alustamist suleti epitsüststroom, 6 kuud pärast ravi alustamist teostatud MRT-l oli patoloogiline kolle seljaajust taandunud (vt jn 7). Edaspidi on patsient olnud järelravigil Pärnu Haiglas ja Haapsalu Neuroloogilises Rehabilitatsioonikeskuses. Jalgade jõud oluliselt ei paranenud, patsient vaja liikumiseks ratastooli.



Joonis 7. Seljaaju MRT 6 kuud pärast ravi algust.

KOKKUVÕTE

Neurosarkoidoos, sh spinaalne sarkoidoos, on harva esinev haigus, mida on eriti lapseas raske diagnoosida. Diagnoos põhineb tavaliselt närvisüsteemi kahjustuse kliinilisel ja radioloogilisel leiu ning muu lokaliseerimisega, sarkoidoosile iseloomulike granuloomide, histoloogilisel leiu. Meie patsiendil toimus medikamentoosse raviga küll närvisüsteemi haiguskollete radioloogiline taandumine, kuid neuroloogiline kahjustus paranes tagasihoidlikult ja patsiendi liikumisvõime ei taastunud.

TÄNUAVALDUS

Artikli autorid avaldavad tänu dr Enn Püttsepale abi eest haiguse diagnoosimisel.

sirje.tarraste@lastehaigla.ee

KIRJANDUS

1. Altraja A, Pütssepp E. Sarkoidoos – olemus, diagnostika ja ravi. *Eesti Arst* 2006;85:460–74.
2. Stern BJ. Neurological complications of sarcoidosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:311–6.
3. Nardone R, Venturi A, Buffone E, et al. Extramedullary spinal sarcoidosis. *Eur neurol* 2005;54:220–4.
4. Saleh S, Saw C. Sarcoidosis of Spinal Cord: Literature Review and Report of Eight Cases. *J Natl Med Assoc* 2006;98 :965–76.
5. Bradley DA, Lower EE. Diagnosis and management of spinal cord sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:58–65.
6. Lim J, DiMauro J. Pathologic Quiz case: a case of a 35-year-old man with cauda equina syndrome. *Arch Path Lab Med* 2001;125:569–70.
7. Hoitsma E, Sharma OP. Neurosarcoidosis. *Eur Respir Monograph* 2005;10:164–87.
8. Nunes H, Bouvry D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:46.
9. Baumann RJ, Robertson WC. Neurosarcoid presents differently in children than in adults. *Pediatrics* 2003;112:480–6.

SUMMARY

Spinal sarcoidosis in childhood

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown etiology which usually affects persons aged 20–40 years. Clinical neurological involvement occurs in approximately 5%, and spinal cord involvement in < 1 % of affected patients. Sarcoidosis is relatively rare and neurosarcoidosis is very uncommon in children. We describe a case of spinal sarcoidosis in a 16-year-old boy. The patient was admitted to Tallinn Children's Hospital for progressive back pain, weakness and numbness in his lower extremities and urinary incontinence during a week. He had also 1-year history of rash on his legs

and 3-year history of decreased exercise tolerance. The first laboratory, histological and radiological findings showed a systemic disease involving the spinal cord, the lungs and the mediastinal lymph nodes, the skin and other organs. Infectious diseases and neoplastic process were excluded; systemic connective tissue diseases were under consideration. Because of the elevated plasma angiotensin-converting enzyme level (60 U/l), systemic sarcoidosis was the prime suspect. The patient underwent videothoracoscopy and biopsy of lung pathology, which revealed noncaseating granulomatous inflammation and confirmed diagnosis.

Raske pulmonaalhüpertensiooniga kulgenud pulmonaalse kapillaarse hemangiomatoosi haigusjuht

Silvi Plado, Tiiu Jalas, Mari Laan –
Tallinna Lastehaigla

Võtmesõnad: pulmonaalne hüpertensioon, pulmonaalne kapillaarne hemangiomatoos

Pulmonaalne hüpertensioon (PH) on kardiopulmonaalsüsteemi haigusseisund, mida iseloomustab vererõhu kõrgenemine kopsuarteris ja kopsuringe vaskulaarse resistentsuse tõus, mis viivad südame parema vatsakese puudulikkuse tekkeni. Üks haruldane PH põhjus on pulmonaalne kapillaarne hemangiomatoos (PCH), millele on iseloomulik kapillaaride vohamine läbi kopsu alveoolide seinte ja interstiitsiumi, põhjustades sekundaarselt ka veresoonte kahjustuse ja PH tekke. Artiklis on kirjeldatud 3aastase poisi PCH-haigusjuhtu.

PULMONAALNE HÜPERTENSIOON (PH)

PHd defineeritakse nii täiskasvanutel kui ka lastel südame parema poole kateteriseerimisel mõõdetud keskmise kopsuarteri rõhu tõusuna ≥ 25 mm Hg rahuolekus (1, 2), mitteinvasiivselt Doppleri meetodil hinnatuna maksimaalse süstoolse kopsuarteri rõhu väärtusena >35 mm Hg (3).

Hiljuti uuendati 1998. aastast käibel olnud WHO PH etioloogilist klassifikatsiooni (vt tabel 1) (1). Haige uurimine soovitatakse suunitleda haiguse etioloogia selgitamisele, et eristada sekundaarset PHd idiopaatilisest, mille korral on tegu välistava diagnoosimisega (4).

PH kliinilised sümptomid on mittespetsiifilised. Lisaks tahhü- ja düspnoele ning koorustaluvuse halvenemisele domineerivad väikelastel üldsümptomid nagu kasvupeetus ja loidus või ärritatavus (3), suurematel lastel väsimus, peavalud, rindkerevalud (3). Võivad esineda gastrointestinaalsed nähud. Sünkoobid on haiguse lõppfaasis esinevad halva prognoosi näitajad (1).

Esmastele uuringutele (EKG, ehokardiograafia ja kopsude röntgeniülevõte) lisaks aitab kompuutertomograafiline uuring (KT) rindkerest eristada idiopaatilist pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni (IPAH) trombemboolilistest seisunditest, pulmonaalsest venooklusiivsest haigusest (PVOD) ja pulmonaalsest kapillaarsest hemangiomatoosist (PCH) (2). Südame parema poole kateteriseerimine koos vasoreaktiivsustestiga kinnitab diagnoosi ja aitab teha ravivalikuid (2). Seda nimetatakse ka PH diagnostika kuldseks standardiks (3).

Kopsubiopsia osutub PH diagnostikas harva vajalikuks, välja arvatud PVOD või PCH kahtluse ja alveolaarse hüpoplaasia/düsplaasia kahtluse korral ning mõnede komplekssete südamerikete puhul (2).

Siiani ei ole leitud ühtki ravimit, mis tervendaks PH-patsiendid. Ajakohased Euroopa Kardioloogide Seltsi ja Euroopa Kopsuarstide Seltsi PH ravisoovitused on toodud joonisel 1 (1).

PULMONAALNE KAPILLAARNE HEMANGIOMATOOS (PCH)

PH üks haruldane põhjus on PCH. Haiguse uueks nimeks pakutakse pulmonaalset

mikrovasopaatiat (6), kuid enamik meile kättesaadavate artiklite autoreid on kasutanud siiski vana terminit.

PCH on idiopaatilise tekkega harva esinev haigus, mida esimesena kirjeldas Wagenvoort koos kolleegidega 1978. aastal (5). Sellest ajast on kirjanduses teadaolevalt kirjeldatud alla 50 haigusjuhu (6). 2004. aastaks oli kirjeldatud 15 laste PCH-juhtu (7). Andmed PCH esinemissageduse kohta on vähesed ja üsna erinevad: osa autoreid esitab PCH esinemissageduseks 4 juhtu miljoni inimese kohta (7), teised pakuvad, et harvem kui 0,1–0,2 juhtu miljoni inimese kohta (5). Haiguse esinemissageduse hindamise teeb raskemaks asjaolu, et vaid väike osa PCH-juhtudest diagnoositakse elupuhuselt (8). Näiteks 2002. aastal tehtud haigusjuhtude kokkuvõttes oli elupuhuselt pandud PCH-diagnoos 35 juhust vaid 9-l (9).

PCH korral on patomorfoloogiline põhi muutus kopsukoos kapillaaride vohamine läbi

alveoolide seina ja interstitsiaalses kopsukoos, põhjustades sekundaarselt ka arterite kahjustuse. Kapillaaride proliferatsioon komprimeerib veenide ja veenulite seinad, tekitades veresoone intima fibroosi ja sekundaarse venooklusiooni. Kompensatoorselt paksenevad arterioolide ja arterite silelihaskiht (5).

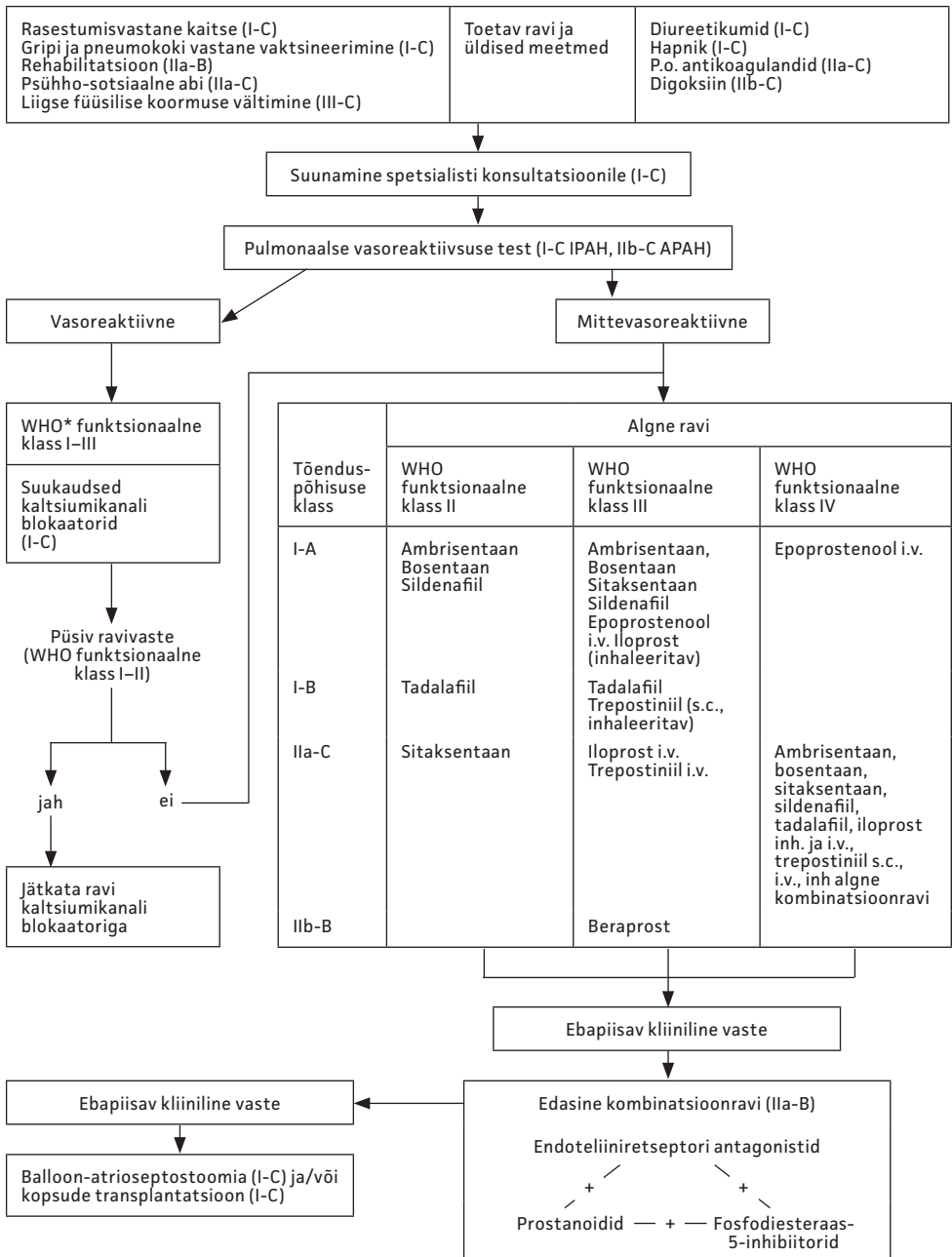
PCH on väga sarnane pulmonaalse venooklusiivse haigusega (PVOD), mille korral põhiline kahjustuskoht on veenid ja veenulid. Kliiniliselt pildilt on need kaks haigust peaaegu eristamatud, piltidiagnostiliselt ja patogeneetiliselt väga sarnased, mistõttu nende haiguste avastamisest alates on diskuteeritud, kas tegemist on ühe haiguse eri vormide või kahe erineva haigusega (5). 35 PVOD ja PCH haigusjuhu analüüsimisel leidsid patoloogid histoloogilisi preparaate üle vaadates 24-l 30st PVOD-patsiendist ka kapillaaride proliferatsiooni nähte ja 4-l 5-st PCH-patsiendist venooklusiooni tunnuseid (10).

Tabel 1. Pulmonaalhüpertensiooni (PH) klassifikatsioon (Dana Point 2009) (1)

- 1. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)**
 - 1.1. Idiopaatiline (IPAH)
 - 1.2. Hereditaarne
 - 1.2.1. BMPR2*
 - 1.2.2. ALK1**, endogliin (koos või ilma hereditaarse hemorraagilise tealeangioktaasiaga)
 - 1.2.3. Teadmata
 - 1.3. Ravimite ja toksiinide põhjustatud
 - 1.4. Seotud
 - 1.4.1. süsteemse sidekoehaigusega
 - 1.4.2. HIVga
 - 1.4.3. portaalhüpertensiooniga
 - 1.4.4. kaasasündinud südamerikkega
 - 1.4.5. skistosomiaasiga
 - 1.4.6. kroonilise hemolüütilise aneemiaga
 - 1.5. Vastsündinu persisteeriv pulmonaalne hüpertensioon
- 1'. Pulmonaalne veno-oklusiivne haigus ja/või pulmonaalne kapillaarne hemangiomaatoos**
- 2. Pulmonaalhüpertensioon seotuna vasaku südamepoole haigustega**
 - 2.1. Süstoolne düsfunktsioon
 - 2.2. Diastoolne düsfunktsioon
 - 2.3. Valvulaarne düsfunktsioon
- 3. Pulmonaalhüpertensioon seotuna kopsuhaigustega ja/või hüpopksiaga**
 - 3.1. Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus
 - 3.2. Interstitsiaalsed kopsuhaigused
 - 3.3. Teised nii obstruktiivsete kui ka restriktiivsete muutustega seotud kopsuhaigused
 - 3.4. Unega seotud hingamishäired
 - 3.5. Alveolaarse hüpoventilatsiooniga haigused
 - 3.6. Pikaajaline kõrgustes viibimine
 - 3.7. Kopsude arenguanomaaliad
- 4. Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon**
- 5. Ebaselge ja/või muu mehhanismiga seotud PH**
 - 5.1. Hematoloogilised haigused: müeloproliferatiivsed haigused, splenektoomia
 - 5.2. Süsteemsed haigused: sarkoidoos, kopsude Langerhans-rakuline histiotsütoos, lümfangioleiomaatoos, neurofibromatoos, vaskuliit
 - 5.3. Metaboolsed haigused: glükogeeni ladestushaigused, Gaucher' tõbi, kilpnäärmehaigused
 - 5.4. Muud: obstruktsioon tüumorst, fibroseruv mediastiniit, dialüüsiv krooniline neerupuudulikkus

* BMPR2 – bone morphogenetic protein receptor 2

** ALK1 – activin receptor-like kinase-1



Joonis 1. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi algoritm (1).

* WHO – Maailma Terviseorganisatsioon

PCH tekkepõhjus ei ole siiani selge ning ka haiguse olemuses ja kliinilises kulus on veel paljugi teadmata. On leitud mitmeid haigusega koos esinevaid seisundeid, millest

lähtuvalt on avaldatud ka erinevaid etioloogilisi teooriaid, millest ükski pole siiani kinnitust leidnud. Tähtsamad neist on järgmised (5):

- immuun-vahendatud mehhanism – PCHd on leitud koos esinemas süsteemse erütematoosse luupuse, sklerodermia, Takayasu arteriidiga, aga ka Kartageneri sündroomi ja hüpertroofilise kardiomüopaatiaga;
- viiruslik etioloogia – haigus on avaldunud pärast ägeda respiratoorse viirusinfektsiooni põdemist;
- kasvaja teooria – patogeneetiliselt on tegu veresoonte vohamisega ja nii on mitmed autorid liigitanud haiguse healoomuliste kasvajate hulka;
- autosoom-retsessiivne pärilikkus – on esinenud perekondlike juhte, näiteks avaldati ühe perekondliku juhu kirjeldus 1988. aastal (12).

PCHd on diagnoositud mõlemast soost patsientidel võrdselt ja igas eas (vanuses 2–71 aastat, keskmine vanus 30 aastat) (5). Kirjeldatud on ka üksikud kongenitaalsed juhud, millega on kaasnenud mitmed muud anomaaliad (7).

Kliinilistest sümptomitest domineerivad PCH korral progresseeruv hingeldus ja jõuetus. PCH eripärana esineb veriköha kuni 30%-l ja hemorraagilised pleuraefusioonid kuni 25%-l patsientidest (5). Lastel on kirjeldatud ka trombotsütopeeniat (13).

35 PCH-patsiendi kliiniliste sümptomite kokkuvõte on toodud tabelis 2 (9), millest nähtub, et ainus universaalne sümptom tundub olema düspnoe.

Tabel 2. 35 PCH-patsiendi kaebused ja sümptomid

Sümptom	Patsientide arv (%)
Düspnoe	32 (91)
Parema südamepoole puudulikkus	16 (46)
Veriköha	13 (37)
Köha	12 (34)
Pleuraefusioonid	9 (26)
Tsüanoos	6 (17)
Rindkerevalu	4 (11)
Trummipulksõrmed	3 (9)
Sünkoobid	3 (9)
Veriokse	1 (3)
Ninaverejooks	1 (3)

Enamasti jõutakse PCH diagnoosini PH nähtude tekkel ja uurimisel. Juhuleiuna on kirjeldatud PCHd ka ilma PH nähtudeta (11). PCH diagnostika kuldne standard on avatud kopsubiopsia (5). Pildidiagnostikas on oluline KT, kus võib leida septaalseid jooni, tsentrilobulaarset mattklaasvarjustust ja pleuraefusioone (5).

PCH-le on iseloomulik kiirelt progresseeruv kulgu (6). Keskmine elulemus on 3 aastat esmaste haigusnähtude tekkest, kuid surm võib saabuda kõigest paari kuu jooksul pärast sümptomite teket (5).

PCH ravi kohta ei ole tehtud ühtki juhuselikustatud uuringut ning kõik ravisoovitused põhinevad üksikutel haigusjuhtudel (5). Ainus kuratiivne ravi on kopsude või kopsude-südame transplantatsioon (5, 6). Medikamentoosel ravil on vaid toetav efekt ja see on pigem sillaks transplantatsioonini. PCH puhul kasutatud ravimid võib üldjoontes jagada 2 rühma: antiangiogeneetilise toimega ja PH ohjeldamiseks mõeldud ravi.

Esimestest ravikatsetestest glükokortikosteroidide ja tsüklosporiiniga ei ole efekti saadud (14), kirjanduses on üksikjuhtudena PH-ta PCH ravis kirjeldatud interferoon- α ja ühel juhul doksütsükliini positiivset toimet (5). Proovitud on kasutada diureetikume, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid, antikoagulanate, südame glükosiide, hapnikravi. Näidatud on silde-nafiili mõningast positiivset toimet (5). Ka uut PH-ravimiteid ei ole PCH kulule olulist mõju tuvastatud (1). Kliiniline kogemus näitab, et mõned vasodilataatorid nagu kaltsiumikanalite blokaatorid ja intravenoossed prostatsükliinid on neile patsientidele vastunäidustatud, kuna võivad esile kutsuda ägeda ja fataalse kopsuturse (5).

Kokkuvõtvalt võib öelda, et tegu on PH kliinilise pildiga kulgeva väga tõsise prognoosiga haruldase haigusega, mida ravimitega oluliselt mõjutada ei õnnestu ja mille puhul ainus elu säilitav meetod on kopsude transplantatsioon.

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

13. mail 2008 suunati Tallinna Lastehaigla pediaatria osakonda dekompenseeritud astma tõttu lisauuringutele 3 aasta ja 4 kuu vanune poiss.

Pereanamneesis oli emal lapseea astma, vanemal vennal on pollinoos ja kerge astma, isa esimene laps suri südamerikke tõttu 3 päeva vanuses.

Meie patsient sündis ajalisesena sünnikaaluga 4400 g. 3 kuu vanusest tekkisid atoopilise dermatiidi nähud, tegemist oli haiguse raskekujulise sagedaste ägenemistega variandiga. Spetsiifiliste IgE analüüsiga leiti sensibiliseerumine mitmete toidu- ja aeroallergeenide (piim, muna, kala, päikel, tolmulestad, õietolmud) suhtes.

Ligikaudu 1,5 aasta vanuselt diagnoositi lapsel lisandunud korduvate obstruktiivsete bronhiitide tõttu astma ja alustati püsiravi montelukastiga. Last ravis järgneva kahe aasta jooksul perearst, astma kompensatsiooni selle ajaga ei saavutatud – jätkusid sagedased obstruktiivsed bronhiidid ja kord kuus või harvem esinesid kiirelt mööduvad viliseva hingamise episoodid, mille puhul ventolini manustamine jäi efektituks.

Viimane haiglaravi vajanud obstruktiivse bronhiidi ägenemine oli 2 kuud enne lapse lastehaiglasse uuringutele suunamist, nädala jooksul pärast bronhiidi põdemist esines valu vasakus põlves ja püsivalt ebastabiilne iste. Laps väsis kiiresti, jõudlus oli kahanenud, poiss keeldus mängust ja eelistas olla vanemate süles. Pikemat maad kõndides tekkis hingeldus, trepist kõndimine oli vaevaline. Selgus, et hiilivalt ja vaikselt olid samad kaebused süvenenud 2007. aasta sügisest. Positiivset kaaluivet viimase aasta jooksul peaaegu polnud, kaal püsis 13,5 kg juures.

Objektiivne leid. Kõhn kahvatu poiss, kaal 13,7 kg (3–10 protsentiili), pikkus 100 cm (50 protsentiili). Säastev liikumismuster, eelistab istuvaid ja vähest liikumist nõudvaid tegevusi. Tahhüpnöe 44 korda minutis, hingamisel abilihaseid rahuolekus ei kasuta, füüsilisel koormusel kujuneb sega-

tüüpi düspnoe. Rahuolekus nähtav *jugulum*’i liikumine hingamisel ja rindkere deformatsioon. Kopsudes olid ühekordselt kuuldavad ebapüsivad kiunad, räginad, hiljem puhas hingamiskahin. Südame auskultatsioonil esimene toon tasane, teine paukuv; sagedus 120 x minutis, RR dex 104/69 mm Hg, sin 96/68 mm Hg. Maksa serv palpeeritav + 3–4 cm roidekaare alt, pinges. Kuiva võitu nahal õnnaldes punetavad karedad naastud.

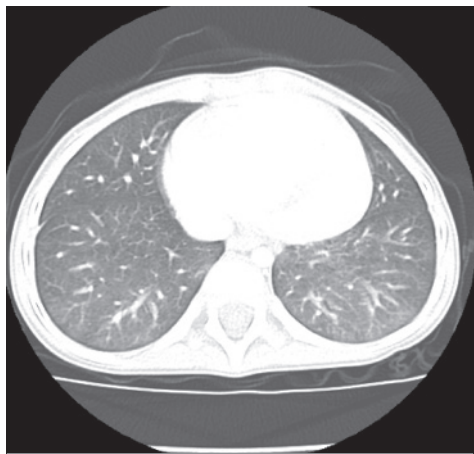
Lähtudes ülalkirjeldatud leiust, tekkis südamepatoloogia kahtlus, mistõttu oli esmaseks uuringuks EKG, kus esinesid normofrekventse siinusrütmi foonil südame parema vatsakese väljendunud hüpertroofia ja koja ülekoormuse tunnused. Ehhokardiograafiliselt (esitatud on algne leid ja 9 kuu dünaamika) olid südame paremad õoned märgatavalt laienenud: parem vatsake dilateerunud (2,63 → 4,4 cm *M-mode*), parema vatsakese eessein hüpertrofeerunud (0,6 → 0,86 cm *M-mode*) ja parem koda dilateerunud, pindala 11,8 cm². Kopsuarter laienerud, klapi puudulikkus, arvestuslik kopsuarteri keskmine rõhk 35 → 55 mm Hg, arvestuslik kopsuarteri lõppdiastoolne rõhk 24 → 60 mm Hg. Trikuspidaalklapi puudulikkus, gradient 125 → 92 → 108 mm Hg. Alumine õõnesveen laienerud 0,8 → 1,6 cm, alumise õõnesveeni kollabeerumine 50% → 28%, maksaveenid laienerud. Vasak vatsake väike, töö hüperkineetiline, vasaku vatsakese ekstsentrilisuse indeks 1,7 → 3,0. Kardiaalne indeks 2,25 → 1,4 l/min/m². Lisaks esines seerumi B-tüüpi natriureetilise N-terminaalse propeptiidi (proBNP) väljendunud tõus (15 877 pg/ml) ja rindkere-elundite röntgeniülesvõttel väikese vereringe ülekoormuse tunnused.

Nende näitajate alusel diagnoosisime pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni ja parema vatsakese puudulikkust ning suunasime lapse angiokardiograafiliseks uuringuks TÜ Kliinikumi kardiokirurgia osakonda.

Kliinikumis hinnati selle uuringu tegemine patsiendile liiga ohtlikuks. Lapsel

diagnoositi idiopaatilist pulmonaalset hüpertensiooni ja alustati ravi sildenafili, furosemiidi ja spironolaktooniga.

Et välistada teised PH põhjused ja mõeldes ehk kardioograafiliselt mittediagnoositavale südamerikkele, jätkasime uuringuid Tallinna Lastehaiglas. KT rindkereelunditest (vt joonis 2) tuvastas mõlemas kopsus difuusselt tsentrilobulaarse mattklaasvarjustuse ja mediastiinumis laatuva suurenenud lümfisõlmed paratrahheaalsel, kariinialuses ruumis ja mõlemal pool bronhopulmonaalsel. Radioloog püstitas kahtluse venooklusiivse haiguse, kapillaarse hemangiomatoosi või kopsude alveolaarse proteinoosi suhtes.



Joonis 2. Rindkere KT leid

Lisaks radioloogi hüpoteesidele mõeldi diferentsiaaldiagnostiliselt süsteemsele sklerodermiale. Seda kahtlust toetasid veel vahepeal kliiniliselt tekkinud kõhuvalud (jätkusid ka hiljem ning olid tõenäoliselt seotud PAH ja parema vatsakese puudulikkusega) ning veritsus soolest (tegelikuks põhjuseks 09.07.2008 eemaldatud healoomuline jämesoole polüüp). Autoimmuunmarkeritest oli tugevalt positiivne ANA (1 : 640) väärtus, samas jäid kõik põletikunäitajad ja teised autoimmuunmarkerid negatiivseks.

Nende haiguste eristamise ainsaks võimaluseks oli avatud kopsubiopsia, mis

teostati 2 kuud pärast esmast haiglasviibimist. Preparaadis kirjeldati kopsu parenhüümis multifokaalseid muutusi, kus kapillaari tüüpi veresooned prolifererivad alveoolide seinu, interlobulaarseid septe ja peribronhiaalset fibrooskude. Veresoonte proliferatsioon oli eriti hästi näha immuunhistokeemiliselt CD 34-ga. Vastus: leid sobib kapillaarsele hemangiomatoosile.

Kuna tegemist on väga harva esineva haigusega, püüdsime selle diagnoosi puhul konsulteerida eri keskuste kolleegidega, kelle abiga (ennekõike tänu prof Altrajale) esialgne küsimus „Kas ikka on?“ asendus küsimusega „Mis saab edasi?“.

Haiguse ainus kuratiivne ravimeetod on kopsude transplantatsioon. Suure töö selle ravimeetodi Eesti patsientidele kättesaadavaks tegemiseks on teinud TÜ Kliinikumi kolleegid, kelle moodustatud kopsu-transplantatsiooni meeskonnaga asusime ka meie patsiendile kopsusiirdamiseks esimesi samme astuma.

Kahjuks jäi see plaan lõpuni viimata, sest 9 kuud pärast uuringute alustamist ja 6 kuud pärast PCH diagnoosimist laps suri. Katsed konservatiivse raviga seisundit parandada (sildenafilil, bosentaan, diureetikumid, digoksiin) jäid tulemuseta.

ARUTELU

PCH on haruldane haigus, mille kohta on vähe publitseeritud haigusjuhte, varase lapsea juhte veel vähem. 2004. aastal tehtud laste PCH juhtude kokkuvõttes on kirjeldatud 15 juhtu, kus noorim patsient oli 2aastane ja alla 10 aasta vanuseid patsiente oli 4 (7).

PCH-l on esinenud nii omandatud kui ka üksikuid kaasasündinud juhte (7), kirjeldatud kahe kaasasündinud PCHga patsiendil esinesid mõlemal veel mitmed muud vääraarengud. Meie patsiendi puhul jääb teadmata, kas tegemist oli kaasasündinud või elu jooksul tekkinud haigusega. Kuna haigus ilmnes nii varases eas, jääb kahtlemata kaasasündinud variandi kahtlus, kuid mingeid muid vääraarenguid meie poisil ei täheldanud.

Omapärane ja ilmselt ka esialgseid sümptomeid natuke varjutav oli fakt, et PCH tekkis tugeva atoopiafooni ja mitme allergiahaigusega lapsel. Teades, et PH kliinilised nähud võivad lapsel sarnaneda bronhide obstruktsiooninähtudega, ei saa tagantjärele öelda, kumb haigus tekitas põhiosa hingamisteede kaebustest. Siiski ei saa astmat ka eitada: kohe pärast allergeeniga kokkupuudet tekkinud vilisev hingamine kuulub allergiahaiguse sümptomite klassikasse.

Meile kättesaadavast kirjandusest ei õnnestunud leida ühtki teist PCH-haigusjuhtu, kus oleks mainitud atoopiahaiguste kaasnemist või põhjuslikku seost atoopiahaiguste ja PCH vahel. Samuti ei leidnud seost soolepolüüpidega.

Küll on PCH ja PVOD tekkel kahtlustatud autoimmuunset geneesi (7). Kirjelatud patsiendil oli tugevalt positiivne antinukleaarsete antikehade väärtus, millele meil selget seletust pakkuda ei ole. Vaatamata põhjalikele otsingutele me autoimmuunhaigusi poisil ei leidnud. Teadaolevalt ka mingil osal täiesti tervete inimeste populatsioonist on ANA positiivne, nii võib tegemist olla lihtsalt kaasuva juhuleiuga.

Haigusjuhu diagnoosimisel kerkis üles ka küsimus, mis mahus uurida ja kui invasiivseks peaks diagnostikas minema. Arvame, et haruldaste ja tõsise prognoosiga haiguste puhul on oluline diagnoosi maksimaalselt täpsustada, et leida infot võimalike ravi- või võimaluste ja prognoosi seisukohalt. Kahtlemata mingid küsimused jäävad alati, ka selle haigusjuhu puhul võib diskuteerida, kas ja kuipalju sarnanevad haiguspilt ja

histoloogiline leid PVODga. Nagu kirjandusest teada, ei pruugi see piir alati väga selge olla (1, 10).

Ainus nüüdisaegsete PH diagnostika juhendite järgi vajalik uuring, mida patsiendil teha ei saanud, oli südame parema poole kateteriseerimine, kuna uuring hinnati TÜK kardiokirurgia kliinikus liiga ohtlikuks. Seetõttu on kirjelduses kasutatud ehokardiograafial saadud kaudseid kopsuarteri rõhu väärtusi.

Kui diagnoosimisel olid abiks PH juhendid, siis ravi planeerimist raskendas fakt, et PCH konservatiivse ravi juhendeid ei ole olemas, soovitusi on vähe ja vahel ka üksteisele vastukäivaid. Ainus konkreetne ja kõigist kirjandusallikatest läbikäiv soovitus on kopsude transplantatsioon. Algul Eestis üsna ebareaalsena tundunud võimalus sai Eesti kopsutransplantatsiooni rühma abiga väga konkreetsed jooned ja suuna. Kahjuks jõudsimme vaid poolele teele.

Lõpetuseks, sellise haiguse diagnostika ja käsitus on problemaatiline ning vajab mitmete spetsialistide koostööd. Koostöö patsiendiga, lapse vanematega ja kolleegidega on sellisel puhul eriti oluline ning kirjeldatud juhul toimis hästi.

TÄNUAVALDUS

Täname kõiki häid kolleege, kes osalesid kirjeldatud haiguse diagnostikas ja ravis: prof A. Altraja, dr M. Savisaar, dr T. Laisaar, dr E. Purde, dr H. Annus, dr E. Jõeste, dr N. Lapidus, dr K. Kink, dr M. Just, dr R. Janušaускаite, K. Joost jpt.

silvi.plado@lastehaigla.ee

KIRJANDUS

- Galie N, Hoepfer MM, Humbert M. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology, European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009;30:2493–537.
- Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child* 2008;93:620–25.
- Ricachinsky CP, Amantea SL. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2006;82(5suppl):153–65.
- Rashid A, Ivy D. Severe paediatric pulmonary hypertension: new management strategies. *Arch of Dis in Child* 2005;90:92–8.
- Frazier AA, Franks TJ. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *RadioGraphics* 2007;27:867–82.
- Assaad AM, Kawut SM, Arcasoy SM. Platelet-derived growth factor is increased in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2007;131:850–5.
- Bartyk K, Bede O, Tizlavicz L. Pulmonary capillary hemangiomatosis in children and adolescents: report

- of a new case and review of the literature *Eur J Pediatr* 2004;163:731–7.
8. Ito K, Ichiki T, Egashira K. Pulmonary capillary hemangiomatosis with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;67:793–5.
 9. Almagro P, Julia J, Sanjaume M. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with primary pulmonary hypertension. *Medicine* 2002; 81:417–24.
 10. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathological study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:850–7.
 11. Moritani S, Ichihara S, Seki Y. Pulmonary capillary hemangiomatosis incidentally detected in a lobectomy specimen for a metastatic colon cancer *Pathology International* 2006;56:350–7.
 12. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 1988;109:106–9.
 13. El-Gabaly M, Farver CF, Budev MA. Pulmonary capillary hemangiomatosis imaging findings and literature update. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:608–10.
 14. Ginns L, Roberts D, Mark E. Pulmonary capillary hemangiomatosis with atypical endotheliomatosis. *Chest* 2003;124:2017–22.

SUMMARY

A case of pulmonary capillary hemangiomatosis with severe pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension (PH) is defined as mean pulmonary artery pressure higher than ≥ 25 mmHg at rest. Pulmonary capillary hemangiomatosis is a rare cause of PH, which is characterised by proliferating capillaries that invade the pulmonary interstitium and alveolar septae. CT scan can help distinguish PCH from idiopathic PH, but the definitive diagnosis of PCH is based on

histopathological findings and needs open lung biopsy. The usual clinical course of PCH is rapid deterioration and prognosis without lung transplantation is poor.

We describe a case of PCH with PH in a 3-year-old boy, who had coexisting atopic eczema and asthma. The child died 6 months after the diagnosis of PCH and before lung transplantation.